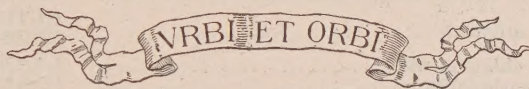


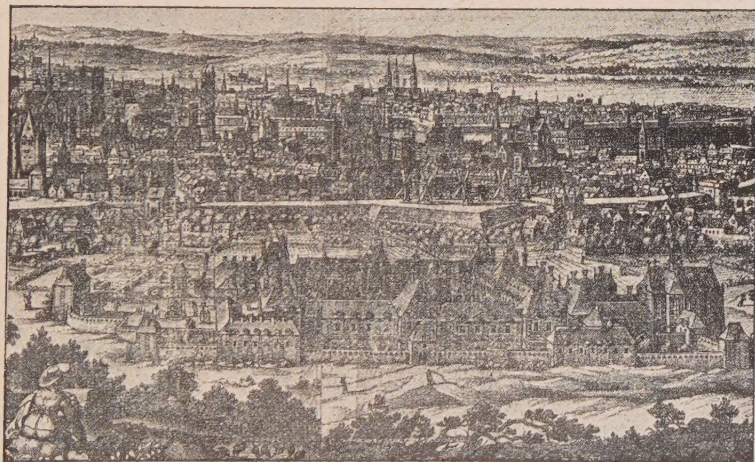
THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 29 Novembre 1905, à 1 h.

Par **Léon LEHMANN**



37



L'HOSPITAL SAINT LOUIS EN 1620

Recherches sur l'Action thérapeutique du Radium

Président : M. GAUCHER, professeur
MM. CH. RICHET, professeur
Juges } GLEY, agrégé
MACAIGNE, agrégé

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

HENRI JOUVÉ, 15, RUE RACINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen		M. DEBOVE.
Professeurs		MM.
Anatomie.....		P. POIRIER.
Physiologie.....		CH. RICHET.
Physique médicale.....		GARIEL.
Chimie organique et Chimie minérale.....		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....		BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales.....		BOUCHARD
Pathologie médicale.....		HUTINEL.
Pathologie chirurgicale.....		BRISSAUD.
Anatomie pathologique.....		LANNELONGUE
Histologie.....		CORNIL.
Opérations et appareils.....		MATHIASDUVAL.
Pharmacologie et matière médicale.....		RECLUS.
Thérapeutique.....		POUCHET.
Hygiène.....		GILBERT.
Médecine légale.....		CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....		BROUARDEL
Pathologie expérimentale et comparée.....		DEJERINE.
		ROGER.
Clinique médicale.....	{	HAYEM.
		DIEULAFOY.
		DEBOVE.
		LANDOUZY.
		GRANCHER.
Maladies des enfants.....		JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....		GAUCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		RAYMOND
Clinique des maladies du système nerveux.....		LE DENTU.
Clinique chirurgicale.....	{	TILLAUX.
		TERRIER.
		BERGER.
Clinique ophthalmologique.....		DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.....		GUYON.
Clinique d'accouchements.....	{	BUDIN.
		PINARD.
Clinique gynécologique.....		POZZI.
Clinique chirurgicale infantile.....		KIRMISSON.

Agrégés en exercice.

MM.			
AUVRAY	DESGREZ	LAUNOIS	POTOCKI
BALTHAZARD	DUPRE	LEGRY	FROUST
BRANCA	DUVAL	LEGUEU	RENON
BEZANÇON	FAURE	LEPAGE	RICHAUD
BRINDEAU	GOSSET	MACAIGNE	RIEFFEL (chef
BROCA (ANDRÉ)	GOUGET	MAILLARD	des travaux anat)
CARNOT	GUIART	MARION	TEISSIER
CLAUDE	JEANSELME	MAUCLAIRE	THIROLOIX
CUNEO	LABBE	MERY	VAQUEZ
DEMELIN	LANGLOIS	MORESTIN	WALLICH

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE

A MES PARENTS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GAUCHER

Professeur des maladies cutanées et syphilitiques
à la Faculté de Médecine.

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Chevalier de la Légion d'honneur.

Nous gardons encore le souvenir ému d'un ami trop tôt disparu, enlevé à la Science en pleine ardeur, en pleine jeunesse ; M. le D^r Rehns qui nous inspira l'idée de ce modeste travail ; nous avons bien des fois regretté son absence et son expérience bien connue des substances radioactives ; un de ses collaborateurs de laboratoire M. le D^r Salmon, a bien voulu nous faire profiter de ses travaux et nous laisser prendre part à ses recherches. M. Danne, préparateur de M. le professeur Curie, nous a toujours prêté le concours le plus bienveillant.

Nous remercions aussi nos premiers éducateurs dans les hôpitaux où nous fûmes attaché en qualité de stagiaire ou d'externe, M. le professeur agrégé Legueu, M. Brault, M. Tennesson, M. le professeur agrégé Bonnaire, M. Roques, M. le professeur agrégé Dupré, M. Barbier, M. Picqué ; ils furent toujours pour nous-même pleins de bienveillance.

En juillet 1903 nous entrâmes à l'hôpital de Rothschild, en qualité d'interne, dans le service de notre regretté maître, M. le D^r Anselme Weill, qui fut toujours pour nous prévenant et dévoué.

Nous eûmes également à nous louer de M. le D^r Diamantberger, médecin suppléant de l'hôpital.

M. Reblaub, ancien chef de clinique chirurgicale

de la Faculté, nous a toujours témoigné la plus grande estime pendant notre internat.

M. le Dr Léon Kahn, ancien chef de clinique médicale de la Faculté, fut pour nous un maître toujours aimable, son activité dévorante, ses connaissances cliniques si étendues, la cordialité de son enseignement seront pour nous le plus grand hommage rendu à sa personne.

Nous remercions aussi M. le professeur Gaucher de l'honneur qu'il a bien voulu nous faire en acceptant la présidence de notre thèse.

RECHERCHES
SUR
L'Action thérapeutique du Radium

INTRODUCTION

Nous avons eu l'occasion, en collaboration avec les D^{rs} S. et R., de faire des applications de sels de radium sur divers malades : les uns porteurs d'épithéliomes bénins et de véritables épithéliomes, tous traités avec succès ; les autres atteints d'affections cutanées diverses, lupus, psoriasis, hypertrichose, etc... Aussi avons-nous réuni les documents bibliographiques actuellement parus sur la question et, d'autre part, nous publions les faits cliniques observés par nous.

CHAPITRE I

En l'année 1898 se place la découverte du radium. Cet événement avait été précédé par des recherches et des notions nouvelles : en effet, on avait antérieurement prouvé l'existence des rayons cathodiques et des substances radioactives. A ces trois découvertes successives se rattachent trois noms : Röntgen (1895), Becquerel (1896), Curie (1898).

C'est quelques mois après les communications du physicien de Wurzburg que M. Henri Becquerel faisait à la Société astronomique de France une conférence sur la radioactivité de la matière. Il désignait sous ce mot nouveau une propriété de la matière « inconnue il y a cinq ans, disait-il alors, et dont l'étude soulève chaque jour des problèmes nouveaux. Il s'agit de la propriété qu'ont certains corps d'émettre spontanément ou, du moins, sans cause actuellement connue des radiations invisibles qui traversent les corps, que ceux-ci soient opaques ou transparents pour la lumière ». Telle est, d'après M. Becquerel, la définition de la radioactivité. C'est encore grâce à M. Becquerel que nous connaissons les substances douées de cette radioactivité. Il nous apprend que les composés d'uranium émettent, en l'absence de toute action lumineuse ou autre et avec

une intensité constante, des radiations impressionnant une plaque photographique, après avoir traversé du papier noir ou des lames métalliques. Les rayons ainsi émis possèdent en outre la propriété de rendre conducteurs de l'électricité les gaz qu'ils traversent, en sorte que, lorsque ces rayons passent près d'un corps électrisé, ils le déchargent. Tous les sels d'uranium possèdent cette double propriété ; quant à l'uranium métallique « il décharge les corps électrisés environ trois fois plus vite que ne le font ses sels » : ces résultats étaient obtenus par M. Becquerel en 1896. Or, en 1898, M. et M^{me} Curie entreprirent de rechercher si d'autres corps possédaient ces mêmes propriétés. Après avoir constaté, en même temps que M. Schmidt, que le thorium est également radioactif, ils observèrent que certains minerais d'uranium sont notablement plus actifs que le thorium. « Ils en conclurent qu'il existait d'autres corps radioactifs et se proposèrent de les isoler, se servant alors de l'électroscope comme le chimiste se sert du spectroscope. Ils retirèrent de la pechblende deux produits plusieurs milliers de fois plus actifs que l'uranium : l'un uni au bismuth, le polonium ; l'autre mélangé au baryum, le radium. Plus tard M. Debierne prépara un troisième élément, l'actinium. Ces préparations de plus en plus concentrées présentent une activité considérable qui va en croissant spontanément jusqu'à une certaine limite pour le radium.

Pour un même poids, l'activité du radium peut

atteindre un million de fois celle de l'uranium. Les rayons émis excitent la phosphorescence de certains corps, colorent le verre et redonnent aux corps chauffés (spath fluor, verre) la propriété de redevenir phosphorescents par la chaleur. En outre les sels de radium, lorsqu'ils sont desséchés, sont spontanément lumineux.

« La recherche de ces corps est une opération très coûteuse, une tonne de résidus du traitement de la pechblende, l'uranium en étant extrait, contient environ 1 décigramme de radium. Le traitement subséquent peut être évalué à quatre ou cinq mille francs pour une tonne de résidus. » Ce qui met à cinquante mille francs environ le prix de revient du gramme de radium.

Radium.

Préparation du radium. — C'est de la pechblende où se trouvent les trois substances radioactives nouvelles (polmium, radium, actinium, qu'on extrait le radium; ces substances se trouvent dans la pechblende en quantité infinitésimale. « Pour arriver à les obtenir à l'état de concentration actuelle, on a été obligé d'entreprendre le traitement de plusieurs tonnes de résidus du minerai d'urane. Le gros traitement se fait dans une usine; il est suivi de tout un travail de purification et de concentration. On arrive ainsi à extraire de ces milliers de kilogrammes de matière première quelques décigrammes de produits (2 décigrammes

par tonne) qui sont prodigieusement actifs par rapport au minerai dont elles proviennent. »

Enfin M^{me} Curie écrivait sur le même sujet : « Le radium est une substance qui accompagne le baryum retiré de la pechblende ; il suit le baryum dans ses réactions et s'en sépare par différence de solubilité des chlorures dans l'eau, l'eau alcoolisée ou l'eau additionnée d'acide chlorhydrique. Nous effectuons la séparation des chlorures de baryum et de radium en soumettant leur mélange à une cristallisation fractionnée, le chlorure de radium étant moins soluble que celui de baryum. »

Extraction des substances radio-actives nouvelles.—

Puis, entrant dans le détail des opérations, M^{me} Curie décrit ainsi l'extraction du radium et des substances qui l'accompagnent : La pechblende, extraite de Bohême à Joachimstal, est broyée et grillée avec du carbonate de soude, le résidu est lessivé à l'eau chaude, puis à l'acide sulfurique étendu. La solution contient l'uranium on rejette le résidu insoluble.

C'est dans le résidu que se trouvent les substances radioactives. Dans ce résidu constitué surtout par des sulfates de plomb et d'autres métaux tels que baryum, vanadium, le radium se trouve à l'état du sulfate le moins soluble. On élimine l'acide sulfurique du mélange pour solubiliser le radium. Cette solubilisation s'obtient par traitement du résidu par de la soude ordinaire bouillante et concentrée. L'acide sulfurique du plomb et des autres métaux est dissous à l'état de sulfate de soude. La portion

insoluble lavée à l'eau, traitée par l'acide chlorhydrique ordinaire qui dissout la matière, donne le polonium et l'actinium à l'état soluble ; on précipite le polonium par l'hydrogène sulfuré, l'actinium reste dans la solution de sulfure, on le précipite par l'ammoniaque.

Le radium reste dans la portion non solubilisée par l'acide chlorhydrique, on lave à l'eau cette portion de matière, on la traite par une dissolution concentrée et bouillante de carbonate de soude. Les sulfates de baryum et de radium sont transformés en carbonates. La matière lavée à l'eau attaquée par l'acide chlorhydrique étendu donne une dissolution de radium, polonium et actinium. La dissolution filtrée est précipitée par l'acide sulfurique. On a ainsi des sulfates bruts de radium et de baryum radifère contenant en outre de la chaux et d'autres impuretés. La purification s'obtient par ébullition avec du carbonate de soude, puis par transformation des sels en chlorures. La dissolution de chlorure traitée par l'hydrogène sulfuré donne une petite quantité de sulfures contenant du polonium. La dissolution filtrée, peroxydée par le chlore, est précipitée par l'ammoniaque pure.

Les oxydes et hydrates précipités contiennent de l'actinium. La dissolution filtrée est précipitée par le carbonate de soude. Les carbonates alcalino-terreux précipités sont lavés et transformés en chlorures. Ces chlorures évaporés à sec, lavés avec de l'acide chlorhydrique pur donnent une dissolution de chlorure de calcium alors que le chlorure de baryum radifère

reste insoluble; par tonne de matière première on obtient 8 kilogrammes de chlorure de baryum radio-actif, d'activité soixante fois plus grande que l'uranium métallique.

Spectre du radium. — Une fois obtenus ces produits radio-actifs, suffisamment concentrés, mélangés en proportions variées de chlorure de baryum et de chlorure de radium, il restait à contrôler l'hypothèse de l'existence d'un ou de plusieurs corps simples nouveaux dans ces substances.

C'est ce qu'a fait M. Demarçay qui, à la demande de M. Curie, les a examinés par les procédés rigoureux qu'il emploie dans l'étude des spectres photographiques.

Cette analyse spectrale donna, pour le radium, avec des produits suffisamment purs, trois raies nouvelles, très fortes dans le spectre ultra-violet et deux bandes nébuleuses fortes, sans compter d'autres raies plus petites, toutes absolument distinctes des raies qui fournissent les corps simples connus. Ce spectre se rapprochait nettement de celui des métaux alcalino-terreux. Le radium était dès lors définitivement découvert et classé.

Propriétés physiques et chimiques du radium.

Rayons émis par le radium. — Le nouveau corps simple a pour poids atomique 223. Étudiés par MM. Becquerel, Giesel, Meyer et Schweidler, Elster

et Geitel, M. et M^{me} Curie, les rayons du radium reproduisent les mêmes propriétés que les rayons de l'uranium avec une intensité deux millions de fois plus grande. Ces différents corps émettent des radiations invisibles douées des mêmes propriétés que les rayons X, mais avec cette différence qu'au lieu d'emprunter comme les rayons X leur énergie à une source extérieure (la bobine d'induction ou la machine statique), ils émettent une radiation inépuisable qu'ils n'empruntent à aucune source visible. De plus les corps radioactifs possèdent trois propriétés fondamentales importantes : ils émettent d'une façon spontanée et continue des rayons qui impressionnent fortement les plaques photographiques, comme le ferait la lumière ; ils déchargent les corps électrisés ; ils peuvent traverser toutes les substances.

Comme les rayons de l'uranium les rayons du radium se propagent rectilignement, ne sont ni réfléchis, ni réfractés, ni polarisés.

Constitution du rayonnement du radium. — Le rayonnement du radium est de nature plus complexe que le rayonnement de Roentgen.

Le rayonnement du radium est constitué par un mélange des trois espèces de rayons qu'on désigne par les lettres α , β , γ .

Trois espèces de rayons. — Les rayons α électrisés positivement, déviables par l'aimant dans un sens opposé à celui de la déviation des rayons cathodiques, sont assimilables aux rayons canaux des ampoules de Crookes.

Les rayons électrisés négativement, déviables par l'aimant, et dans le même sens que les rayons cathodiques, sont assimilables à ces derniers.

Les rayons γ ne sont pas électrisés et ne sont pas déviables par l'aimant ; ils sont assimilables aux rayons de Röntgen.

Charge électrique. — Un sel de radium dans une ampoule scellée, isolante, émet à l'extérieur de l'électricité négative et se charge spontanément d'électricité positive. C'est le premier exemple d'un corps se chargeant spontanément d'électricité.

Effets de fluorescence. Effets lumineux. — Les rayons émis par le radium provoquent la fluorescence de certains corps. C'est M. Curie qui a découvert ce phénomène en faisant agir le polonium et le radium, au travers d'une feuille d'aluminium sur une couche de platino-cyanure de baryum. Mais un grand nombre de substances sont susceptibles de devenir phosphorescentes sous l'action des rayons de Becquerel. M. Becquerel a étudié cette action sur les sels d'urane, le diamant, la blende, etc. M. Bary a montré que les sels des métaux alcalins et alcalino-terreux, fluorescents sous l'action des rayons lumineux et des rayons Röntgen sont également fluorescents sous l'action des rayons du radium. On peut également observer la fluorescence du papier, du verre, de la peau. Mais le platino-cyanure de baryum, le sulfure de zinc phosphorescent, le diamant deviennent particulièrement brillants.

Tous les composés du baryum radifère sont spon-

tanément lumineux. Les sels haloïdes anhydres et secs émettent une lumière particulièrement intense. Cette luminosité ne peut être vue à la grande lumière du jour, mais on la voit déjà facilement dans une demi-obscurité ou dans une pièce éclairée à la lumière du gaz. La lumière émise peut être assez forte pour que l'on puisse lire en s'éclairant avec un peu de produit. Elle émane de toute la masse de la substance, tandis que pour un corps phosphorescent ordinaire, la lumière émane surtout de la partie de la surface qui a été éclairée. A l'air humide les produits radifères perdent en grande partie leur luminosité, mais ils la reprennent par dessèchement (Giesel). Cette luminosité paraît être parfaitement constante et se conserver sans modification sensible. Avec du chlorure de baryum radifère très actif et très lumineux, la lumière change de teinte au bout de quelques mois, elle devient plus violacée, et s'affaiblit quelque peu, en même temps le produit subit certaines transformations ; mais en redissolvant le sel dans l'eau, et en le séchant de nouveau, on obtient la luminosité primitive.

Dégagement de chaleur par les sels de radium. —

Les sels de radium sont le siège d'un dégagement de chaleur spontané et continu. Les sels de radium, grâce à ce dégagement de chaleur, se maintiennent à une température plus élevée que la température ambiante un excès de température de 15° a été observé.

Effets chimiques. — Les composés du radium

constituent le premier exemple de substances spontanément lumineuses.

Coloration du verre. — Les radiations émises par les produits radifères exercent des actions colorantes sur le verre et sur la porcelaine. La coloration du verre, généralement brune ou violette, est très intense. Elle se produit dans la masse même du verre; elle persiste après l'éloignement du radium. Tous les tubes se colorent en un temps plus ou moins long et la présence du plomb n'est pas nécessaire. Il convient de rapprocher ce fait de la coloration des verres de tubes à vide, producteurs de rayons de Röntgen après un long usage.

Les rayons du radium colorent le papier, les sels haloïdes cristallisés des métaux alcalins, les composés radifères se colorent eux-mêmes en jaune ou en rose avec le temps et leur lumière devient violacée. La redissolution dans l'eau les rend incolores et plus lumineux.

Les rayons du radium brunissent le platino-cyanure de baryum et le rendent moins lumineux. Cela dans l'obscurité seulement, la lumière régénérant le platino-cyanure.

M. Giesel a préparé du platino-cyanure de baryum radifère. Quand ce sel vient de cristalliser, il a l'aspect du platino-cyanure de baryum ordinaire et il est très lumineux. Mais peu à peu le sel se colore spontanément, et prend une teinte brune, en même temps que les cristaux deviennent dichroïques. A cet état,

le sel est bien moins lumineux, quoique sa radio-activité ait augmenté.

Radioactivité induite. — Les sels de radium sont capables de communiquer temporairement à toutes les substances qui séjournent un temps suffisant dans leur voisinage la propriété d'émettre elles-mêmes ce rayonnement ou de devenir elles-mêmes passagèrement radioactives ; c'est là le phénomène de la radioactivité induite. Le transport et la transmission de la radioactivité induite sont dus au dégagement par les sels de radium d'une émanation de nature gazeuse. Le phénomène se produit quand on place le corps que l'on désire activer dans une même enceinte fermée avec un sel de radium.

Enfin l'intensité de la radioactivité induite est encore plus forte si le sel de radium au lieu d'être à l'état solide est dissous dans l'eau, la solution étant placée dans l'enceinte close, toutes les parois de l'enceinte, tous les corps placés dedans sont activés.

La radioactivité induite est indépendante du corps influencé. Le papier, le verre, le plomb s'activent de la même manière quand ils sont placés dans les mêmes conditions dans une enceinte activante. Tous les corps solides, liquides, gazeux peuvent aussi être amenés à un état tel qu'ils soient temporairement radio-actifs aussi fortement que le radium lui-même ; ils émettent alors le même rayonnement que lui.

Les tubes remplis d'émanation perdent peu à peu leur radioactivité ; au bout de quatre jours, cette

activité diminue de moitié, puis elle disparaît complètement.

Présence de l'hélium. — M. William Ramsay a constaté que le tube d'émanation renfermait un corps infiniment rare, l'hélium, qui lui avait été révélé par sa raie caractéristique. Pour expliquer ces phénomènes d'émission d'émanation sans perte apparente de poids du radium, on a cherché à rapprocher ce fait du phénomène des odeurs. Les parfums émettent des parcelles infiniment petites de matière dans l'espace et pendant un temps plus ou moins long.

D'après M. Berthelot, pour que 1 milligramme de musc disparaisse, il faut plus de sept mille ans. Pour le radium il faudrait soixante-dix-sept mille ans pour amener la disparition de 1 milligramme de cette substance.

Radiographies. — L'action radiographique des substances radifères est très intense. Le radium agit sur la plaque photographique à des distances plus grandes que le polonium. Les rayons actifs appartiennent aux groupes β et γ . Les métaux sont opaques, sauf l'aluminium qui est très transparent. Il n'existe pas de différence de transparence notable avec la chair et les os.

On peut opérer à grande distance et avec des sources de très petites dimensions. Au voisinage immédiat de la source radiante une plaque sensible est instantanément impressionnée.

Action photographique. — L'action photographique du radium est extrêmement rapide à petite dis-

tance. A grande distance on peut obtenir des radiographies avec le radium, en faisant un temps de pose suffisant. On peut par exemple obtenir la radiographie d'une boîte de compas, d'un portemonnaie, en utilisant quelques centigrammes de chlorure de baryum radifère placé dans une ampoule de verre. En opérant à 20 centimètres de distance quelques heures de pose sont nécessaires ; en opérant à 1 mètre de distance, il faut une pose de quelques jours, mais les images sont alors très fines.

Nature des rayons de Becquerel.

« Le rayonnement de Becquerel, dit M. Curie, est constitué par un mélange de rayons chargés d'électricité déviables dans le champ magnétique, analogues aux rayons cathodiques, et de rayons non déviables par le champ magnétique et analogues aux rayons de Röntgen. Ce mélange n'a rien qui puisse nous étonner. Dans les tubes à vide, les rayons X naissent de toute paroi frappée par les rayons cathodiques.

« D'autre part les rayons X, en frappant les corps, donnent naissance aux rayons secondaires étudiés par M. Sagnac et ces rayons secondaires semblent formés eux-mêmes par un mélange de rayons non déviables et de rayons chargés d'électricité analogues aux rayons cathodiques.

« L'analogie est donc grande entre l'émission spontanée des corps radioactifs et les rayons secondaires des rayons de Röntgen.

« Cette analogie nous avait frappé dès le début de cette étude et, depuis, elle n'a fait que s'accroître ; mais la spontanéité du rayonnement est une énigme, un sujet d'étonnement profond.

« Quelle est la source de l'énergie des rayons de Becquerel ? Faut-il la chercher dans les corps radio-actifs eux-mêmes ou bien à l'extérieur ?

« Conformément à ce qui vient d'être dit, on pourrait considérer les rayons de Becquerel comme une émission secondaire due à des rayons analogues aux rayons X traversant tout l'espace et tous les corps.

« Si l'émission prise dans son ensemble n'était pas une émission secondaire, cela pourrait être encore vrai pour l'un des deux groupes de rayons ; on pourrait considérer comme rayons primaires soit les rayons non déviés, soit les rayons déviés. Dans le premier cas l'énergie pourrait être empruntée au milieu ambiant, sous forme de chaleur, mais une semblable hypothèse serait en contradiction avec le principe de Carnot.

« Dans le second cas on pourrait avoir recours à l'hypothèse balistique telle qu'elle a été édictée par Sir W. Crookes et MM. Thomson pour l'explication des propriétés des rayons cathodiques. Le radium émettrait d'une façon continue des particules extrêmement petites chargées d'électricité négative. L'énergie utilisable emmagasinée sous forme d'énergie potentielle se dissiperait peu à peu et cette manière de voir conduirait nécessairement à ne pas admettre l'invariabilité de l'atome. »

Mode d'emploi du radium.

Mode d'emploi du radium. — Le radium s'emploie sous forme de sels :

Bromure de radium,
Chlorure de radium,
Sulfate de radium.

Ces sels sont accompagnés de baryum et seraient plus exactement nommés :

Bromure de baryum radifère,
Chlorure de baryum radifère,
Sulfate de baryum radifère.

Le bromure et le chlorure de baryum radifères sont solubles et lumineux ; le sulfate de baryum radifère n'est pas soluble dans l'organisme. Le bromure de baryum radifère est le plus employé pour les appareils à écran.

Pour les appareils à sels collés, le sulfate doit être utilisé de préférence au bromure.

Le sel de radium pur est celui dont, par une série de fractionnements longs et minutieux, on a éliminé du baryum.

Le bromure de radium pur est considéré comme ayant une activité deux millions de fois plus grande que celle de l'uranium métallique.

Les activités des sels de radium les plus employés par les médecins sont les activités :

10.000, 50.000, 100.000, 500.000.

Moyens de mesure de l'activité thérapeutique du

radium. — C'est une loi générale, écrit M. Béclère, que tout agent thérapeutique doit être dosé, les réactions curatrices qu'il provoque dépendent en grande partie d'une part de son degré d'activité, s'il possède une activité variable ; d'autre part de la quantité employée. Y a-t-il parallélisme entre la quantité de radium et sa valeur thérapeutique ? L'activité mesurée donne-t-elle un renseignement exact sur l'activité thérapeutique professionnelle du radium ? Par exemple, un échantillon de radium d'une activité de 300.000 a-t-il une action trois fois plus grande qu'un échantillon de 100.000 ?

C'est une question qui peut être résolue par l'affirmative.

Il importe donc de mesurer ces deux facteurs, activité et quantité.

Pour le radium l'activité de l'uranium métallique est prise comme unité.

On dit, par exemple, qu'un sel de radium a une activité 50, quand il a une activité cinquante fois plus grande que l'activité de l'uranium métallique.

L'analogie des réactions des radiations du radium avec celles des radiations émises par les ampoules de Röntgen nous servira de point de repère dans la comparaison des moyens de mesure qui diffèrent peu entre ces deux agents physiques.

Tout d'abord le mode d'émanation des rayons X a son importance.

Le radiochromomètre de Benoist, utilisé pour mesurer le degré de pénétration des rayons X, peut servir

pour mesurer les effets du radium. Cet instrument se compose d'un disque d'argent très mince encadré par douze petits secteurs d'aluminium, d'épaisseur croissante, allant de 1 à 12 millimètres.

L'image obtenue par application du radiochronomètre sur l'écran fluorescent ou sur la plaque photographique rend compte de la qualité des rayons émis.

La quantité des rayons émis par un tube à rayons Röntgen se mesure encore au moyen du chromoradiomètre d'Holzknecht. Certains sels soumis à l'influence des rayons X sont colorés et l'intensité de coloration pour une épaisseur déterminée de ces sels est proportionnelle à la quantité de rayons absorbés.

Le chromoradiomètre de Holzknecht se compose de deux parties : 1° une série de réactifs isolés ; 2° une échelle repère.

Chaque réactif est contenu dans un godet. On place ce godet tout près de la région irradiée sur la peau du malade. L'échelle repère se compose de douze divisions (unités H) établies par des godets analogues à teinte progressivement croissante.

Pour le radium en particulier, la mesure de préférence employée par les physiciens est fondée sur les phénomènes d'influence électrique. L'instrument employé dans ce but est l'électroscope à feuilles d'or. Deux plateaux métalliques électrisés, l'un positivement et l'autre négativement, sont séparés par une couche d'air qui les isole ; mais si cette couche d'air est traversée par le rayonnement du

radium, elle devient conductrice et il s'établit entre les deux plateaux un courant électrique dont l'intensité dépend de celle du rayonnement qui rend l'air conducteur. La mesure de l'intensité de ce courant permet donc de mesurer indirectement l'intensité du rayonnement.

La méthode chromométrique va également trouver son emploi pour évaluer l'intensité du rayonnement; mais l'expérience montre qu'une application de sel de radium et une irradiation de Röntgen capables de colorer également un godet réactif, sont loin de provoquer les mêmes réactions sur la surface cutanée. Il n'en reste pas moins que, pour définir le degré d'activité efficace d'un sel de radium enfermé dans un récipient, il est très commode d'appliquer ce récipient sur un godet réactif d'Holz-knecht et de mesurer le temps nécessaire pour lui donner une teinte déterminée.

Le radiochromomètre de Benoist pourra servir à mesurer également le degré de pénétration des rayons émis par le radium; en général les rayons du radium mesurés au radiochromomètre par la méthode radiographique se comportent comme une ampoule de Röntgen extrêmement molle, justifiant ainsi l'appellation donnée aux sels de radium qui représenteraient l'édition de poche de l'ampoule de Röntgen, mais une ampoule minuscule et extraordinairement molle.

Les propriétés fluoroscopiques peuvent également être employées pour rechercher l'activité des sels

radioactifs, suivant l'intensité d'éclairage de l'écran fluorescent une approximation pourra être faite au sujet de la puissance des émanations radioactives.

Mode d'application.

Comme pour les rayons X, on peut suivant les cas essayer des applications de longue durée pour tâcher de faire absorber à la peau ou à la région traitée le maximum de radiations, ou bien donner chaque jour une dose de très faible activité jusqu'à ce qu'on arrive à la quantité voulue, puis on attend que les premiers symptômes de réaction apparaissent, ou bien encore on fait deux à trois applications de durée moyenne, à un ou deux jours d'intervalle.

Dans notre pratique personnelle nous avons eu recours à une méthode plus en rapport avec des applications de durée moyenne ; la lésion à traiter sera le meilleur guide dans l'emploi répété ou espacé du sel de radium. L'aspect pris par le tégument environnant la lésion ou par la lésion elle-même servira d'indication dans la conduite à tenir au cours des séances ultérieures. Il est évident que les applications différeront avec la nature des affections, qu'une application de temps identique ne produira pas les mêmes effets sur une plaque de psoriasis et sur un tumeur néoplasique.

Nous appliquons directement des substances radioactives sur la tumeur ou la plaie lupique...

Les appareils employés aujourd'hui doivent être

désinfectés chaque fois que l'on s'en est servi, après on peut sans danger d'infection faire des applications avec le même échantillon sur divers individus atteints d'affections diverses.

Nous ne nous sommes servi d'aucun moyen de mensuration, d'aucun radiochromomètre. Nous n'avons pas observé d'accidents, de radiodermites, mais une cicatrisation assez rapide.

Et cependant, nous faisons des applications prolongées de substance radioactive, des applications dépassant une heure sur un même point. L'application prolongée est plus indispensable pour les tumeurs cornées, kératinisées, relativement peu sensibles au radium, que pour les épithéliomes cancéreux.

Appareils.

Appareils. — Actuellement il existe différents modèles d'appareils :

Les appareils se divisent en : appareils à écran et appareils à sels collés, ces derniers ayant l'avantage de pouvoir utiliser d'après les constructeurs 90 o/o du rayonnement perdu par l'écran des premiers appareils.

Appareil à écran. — Un type d'appareil à écran constamment employé est ainsi constitué : Une première boîte contenant la substance radioactive et une deuxième boîte entourant la première et formant écran protecteur pour l'opérateur qui se trouve ainsi pendant le transport ou pendant la manipulation

à l'abri de toute action nuisible. Cette dernière boîte est entièrement métallique et présente une ouverture à sa partie supérieure, ouverture qui peut être fermée grâce à la présence d'un bouchon à vis.

C'est un appareil qui peut être employé pour les applications thérapeutiques et radiographiques ; il peut être également utilisé dans l'étude de l'électricité atmosphérique. Le sel, étant enfermé dans un espace hermétiquement clos, ne prend pas l'humidité et émet par suite un rayonnement sensiblement constant. Si toutefois, par suite de manifestations répétées, le sel avait repris une certaine quantité d'eau, il suffirait de sortir la petite coupelle en verre de la boîte et de la placer pendant quelques instants dans une étuve à 105 degrés.

Si l'on désire recueillir l'émanation émise par le sel de radium, il est préférable de l'humecter d'eau ; on a reconnu, en effet, que le sel en solution dégage beaucoup plus d'émanation que le sel solide. A cet effet la coupelle de verre est placée dans un flacon bouché l'émanation produite s'accumule et se mélange aux gaz qui sont contenus dans le flacon.

Un passage de quelques instants à l'étuve chasse l'eau et ramène ainsi la substance radioactive à son état initial.

Si l'on retire la boîte intérieure, l'écran d'ébonite évidé laisse à découvert le fond de la coupelle de verre et permet d'examiner au travers de celui-ci la luminosité du sel radioactif.

L'appareil de M. Béclère est du type des appareils

à écran, l'écran est une lame d'aluminium. La boîte contenant la substance radioactive est formée de deux lames parallèles entre lesquelles 15 centigrammes de sel de baryum radifère, actif à 500.000, sont tassés sous la forme d'une couche plane de six à sept dixièmes de millimètre d'épaisseur ; une lame porte une articulation mobile à l'extrémité d'une tige métallique munie d'un manche de bois ; elle peut prendre par rapport à l'axe de cette tige toutes les positions possibles ; grâce à cette disposition, on peut facilement introduire la boîte métallique dans une cavité, dans la cavité buccale par exemple, et l'appliquer exactement par sa face d'aluminium soit sur la base de la langue, soit sur la voûte palatine, après qu'on lui a donné le degré d'inclinaison convenable sur la tige qui la porte.

Appareil à sel collé. — Le support à radium proprement dit est analogue à celui décrit par M. Bécélère. Une plaquette carrée en métal est montée sur une tige de longueur variable et une articulation placée sous la plaquette permet d'orienter celle-ci dans toutes les directions. Le radium à l'état de sulfate est fixé sur le carré de métal au moyen d'un vernis spécial dont l'absorption pour le rayonnement est très faible. Ce vernis résiste à l'eau bouillante, aux variations de température jusqu'à 150 degrés et aux antiseptiques couramment employés en thérapeutique. Le radium étendu est réparti sur une grande surface et sous une faible épaisseur. Un centigramme

de radium peut couvrir par exemple une surface de 1 centimètre carré.

La faible absorption de l'écran protecteur et la répartition spéciale du sel de radium permettent d'augmenter le coefficient d'utilisation du produit dans le rapport de 1 à 5.

Autres appareils. — Ces appareils reposant sur l'utilisation des sels collés sont en principe constitués par des boîtes métalliques, dont le couvercle vissé sur la boîte elle-même porte le sel collé.

Pour les cavités on emploie des tubes de verre contenant les sels de radium, le tube de verre soudé au chalumeau est maintenu dans un porte-tube permettant le rayonnement du radium de tous les côtés et percé de trous à cet usage.

D'autres appareils présentent la particularité de contenir dans des récipients plats et circulaires les sels de radium, cette conformation est utile pour l'application sur le haut de la langue ou sur le palais.

D'autres appareils sont utilisés pour le traitement de la blennorragie ou des affections de l'œsophage et de l'estomac et sont constitués par des sondes destinées à être introduites dans ces cavités.

L'extrémité de la sonde est munie d'un dispositif spécial qui permet les applications dans ces différents organes.

Appareil producteur d'émanation. — Pour la production d'émanation, on a recours à l'appareil suivant : le sel de radium en solution est placé dans un petit tube horizontal fermé aux deux extrémités.

Deux tubulures fixées à angle droit au réservoir permettent d'y faire circuler un courant d'air. Cette disposition présente, sur les autres dispositifs, l'avantage d'étendre sur une grande surface la solution réduite à un volume minime. Au repos les deux tubulures sont fermées par des pinces à vis agissant sur un caoutchouc à vide, l'émanation s'accumule alors au-dessus de la solution. L'appareil se prête aussi bien aux prises d'émanation intermittente qu'aux aspirations continues. Sur les propriétés des émanations radioactives on a préparé certaines substances telles que solutions d'émanations radioactives et des pommades radioactives dont nous avons fait quelques essais.

Pour nos applications personnelles nous avons eu recours aux appareils à écran, les appareils à sels collés n'étant pas encore à notre disposition, notre boîte le plus souvent employée était en ébonite à lamelle de mica, contenant tantôt 10, tantôt 50 milligrammes de bromure de radium pur.

Préparation de la pommade radioactive. — Pour la préparation de vaseline radioactive on emploie l'émanation de solution de bromure de radium accumulée depuis deux à six jours. La quantité de sel de radium employée par M. Rehns était de 0,15 à 0,25, la vaseline liquéfiée est introduite dans un tube à robinet ; on fait le vide, on fait entrer l'émanation, et on étale la vaseline sur toute la surface intérieure du tube. La radioactivité paraît être instantanée ; la vaseline sous l'influence de l'émanation devient

particulièrement lumineuse, incomparablement plus que toute autre graisse ou liquide. Cette luminosité disparaît après plusieurs jours. Les pommades devenues lumineuses par ce procédé sont capables de décharger l'électroscope à feuilles d'or.

Action physiologique du radium.

Action du radium sur la peau normale. — Le radium peut rendre la peau phosphorescente, il agit aussi plus profondément et peut produire un érythème intense, puis une ulcération toujours longue à guérir. M. Gisel présenta sur la peau du bras une légère rougeur à la suite d'une application de deux heures d'un échantillon de bromure de baryum radifère. Trois semaines plus tard la peau tomba. M. Curie reproduisit les mêmes expériences, il présenta également un érythème, le vingtième jour il se forma des croûtes et une plaie. La guérison n'était pas terminée cinquante-deux jours après l'application. M. Becquerel présenta également deux ulcérations qui mirent un temps relativement considérable à guérir.

Expérience de M. Danisz. — M. Danisz, sur de jeunes souris, constata qu'en appliquant sur leur derme le tube de radium ces animaux ne tardaient pas à présenter des phénomènes paralytiques et succombaient dans un délai plus ou moins long. En opérant sur des animaux plus robustes il fallut, pour obtenir les mêmes résultats, commencer par dénuder le

crâne. M. Danisz, sur des cobayes et sur des lapins, après une exposition de vingt-quatre heures d'un composé de chlorure de baryum et de radium dans lequel il y a environ 10 o/o de radium pur et dont l'activité est environ de 500.000, constata chez ces animaux une destruction complète de l'épiderme et du derme. M. Danisz a pu constater en outre que la peau des cobayes est beaucoup plus sensible que celle des lapins. Une intervention qui produit chez le cobaye une plaie assez étendue ne fait au contraire qu'exciter la croissance des poils chez le lapin. Les rayons du radium peuvent donc exercer aussi dans certaines conditions une action excitante.

Expérience de Werner. — D'autres expériences ont été faites par Richard Werner sur des lapins. Cet auteur exposait les oreilles, la peau du dos et la peau du ventre, aux radiations de capsule contenant 0,010 de bromure de radium. Il remarque que l'action physiologique du radium ne varie pas suivant l'intensité et la durée de l'irradiation mais d'une façon irrégulière, discontinue et suivant des lois complexes. Les différents éléments d'appréciation de cette action physiologique (durée de la période de latence), « degré de mortification des tissus, rougeur, gonflement, vésiculations, nécroses, temps nécessité par la guérison ou la cicatrisation, extension de l'action », ne varient pas tous, dans le même sens, quand on fait varier l'intensité de la radiation.

Plus les poils sont abondants, moins il y a de glandes, plus le tissu conjonctif est riche, plus le tissu

cellulaire sous-cutané est abondant en graisse plus la résistance au radium est considérable. L'épaisseur du stratum corneum est un facteur moins important. D'autre part la richesse en capillaires et en lymphatiques augmente la réceptivité; de même la tension de la peau et son défaut d'élasticité.

Avec des radiations faites à petites doses, mais souvent répétées, on obtient un épaissement de l'épiderme, avec desquamation, mais sans nécrose. Cet épaissement n'augmente pas indéfiniment et la peau acquiert bientôt une sorte d'immunisation.

Les tissus jeunes ou en voie de cicatrisation sont particulièrement sensibles.

La sensibilité de la peau à l'action du radium peut être augmentée par les moyens suivants : réfrigération par les pulvérisations d'éther, de chlorure, d'éthyle, action de l'eau entre 49 et 51° ; tamponnements à l'huile de croton, stase veineuse, anémie locale, traumatisme. Tous ces moyens agissent probablement en déterminant de la prolifération cellulaire, et peut-être aussi par la leucocytose qu'ils provoquent. L'augmentation d'action consiste en une rapidité plus grande et une destruction plus étendue et plus complète des tissus. En prolongeant l'emploi de ces moyens, on arrive à déterminer une adaptation des tissus et à diminuer ainsi leur sensibilité au radium. Cette adaptation correspond à une transformation histologique, grossissement des fibrilles protoplasmiques de l'épithélium, multiplication de la substance intermédiaire du tissu conjonctif.

Les plaies causées par le radium sont difficilement infectables par les microbes (streptocoques, staphylocoques) ; mais l'action du radium ne désinfecte pas les plaies déjà infectées.

Dans le même ordre d'idées, nous pouvons citer les expériences faites avec un autre agent physique, d'action identique à celle du radium : il s'agit des expériences de Scholtz en soumettant des lapins aux rayons X. Il constata, quatre semaines après une exposition journalière de trente minutes et qui fut répétée pendant huit jours : la chute des poils ; la peau des deux faces de l'oreille était soulevée en bulles et nécrosée superficiellement ; en même temps la peau du dos était glabre, rouge et desquamée. Le cartilage ne fut pas altéré. Les rayons X agissent sur la peau du lapin comme sur la peau humaine. Chez le porc, dont le revêtement cutané présente à peu près la même structure histologique que la peau humaine, les résultats furent presque identiques : la chute des poils commença après dix jours d'irradiation, se continua sur la face interne, et gagna la partie correspondante du cou, puis survinrent des phlyctènes sur la face interne de l'oreille, du suintement et une ulcération de la surface cutanée.

Le cartilage ne fut pas nécrosé et les oreilles reprirent leur forme normale après guérison. Et Scholtz conclut : les rayons de Röntgen agissent sur la peau tandis que les tissus profonds (muscles, cartilages, os) sont peu influencés et ne se nécrosent

que secondairement, à la suite de l'inflammation intense et de l'ulcération de la peau.

Il était intéressant de chercher également l'action intime des radiations sur les tissus.

Anatomie pathologique. — Action des radiations sur la peau.

En 1898 Kaposi, à la Société médicale de Vienne, faisait la communication suivante : Il s'agissait de l'action des rayons de Röntgen dont l'influence peut être mise en parallèle avec celle des radiations des substances radioactives : « Les rayons de Röntgen agissent sur la tension vasculaire par vaso-dilatation ; la circulation est ainsi rendue plus active. En plus ils peuvent produire de l'infiltration inflammatoire des éléments cellulaires et des tissus néoformés qui subissent ainsi une altération dans leur composition moléculaire ou une dégénérescence graisseuse et peuvent être résorbées. »

Neisser signale une action spéciale sur les vaisseaux, il s'exprime ainsi : « Dans ce qu'on appelle la radio-dermite, on peut voir que la vieille opinion de l'irritation inflammatoire est fausse, et que Weigert avait raison quand il soutenait qu'il s'agit toujours, dans tous les processus, d'une lésion primitive des vaisseaux que suit simplement comme réaction l'inflammation. Ce que nous voyons dans les nécroses dues aux rayons X dépend très probablement de ces légères altérations primitives. »

Oudin et Barthélemy un peu plus tard expérimentant sur des cobayes, après des irradiations intenses, constatèrent : « Histologiquement les poils qui tombent sont transformés en poils à bulbe plein, sans atrophie très notable de leur portion bulbaire.

La peau alopécique offre des lésions énormes de l'épiderme et des follicules pileux ; le derme et les voies circulatoires ne semblent pas notamment affectés.

L'épaississement de l'épiderme dans toutes ses couches, l'augmentation colossale de l'éléidine (kératohyaline) ainsi que l'atrophie extraordinairement marquée des follicules peuvent être envisagés comme résultant d'un processus de réaction contre un irritant d'une intensité peu commune et pour ainsi dire sans analogue. Cet irritant paraît exalter la vitalité des éléments épidermiques les moins différenciés ou tout au moins différenciés dans le sens de la protection directe, sans produire aucune nécrose même partielle de ses éléments. Les éléments différenciés dans le sens des formations annexielles « glandes, poils, ongles » entrent au contraire en régression et s'atrophient sans qu'on puisse saisir le mécanisme intime de cette atrophie (nécrose, troubles vasculaires, oblitération).

Expérience de Scholtz.

Première expérience. — Une portion de la peau du dos d'un jeune porc est exposée une heure à

20 centimètres d'une ampoule de Röntgen. On fait la biopsie vingt-quatre heures après.

Examen macroscopique. — La peau ne présente aucune modification.

Examen microscopique. — Le derme et l'épiderme ne présentent aucune modification.

Deuxième expérience. — Le temps de pose est identique, on fait l'excision de la peau sept jours après.

Examen macroscopique. — Les poils sont devenus fragiles et commencent à tomber ; à part cela, rien de net.

Examen microscopique. — On constate une dissociation de la couche cornée. La couche granuleuse n'est plus qu'indiquée ; elle a disparu par place. La couche des cellules à piquants est amincie. Les cellules elles-mêmes sont tuméfiées, à contours peu nets, leur volume est augmenté même dans la couche à palissade. Le protoplasma se colore fortement, mais d'une façon diffuse par l'hématoxyline. Le noyau est faiblement coloré, la chromatine est divisée en petits amas et débris. Les noyaux sont tuméfiés, dentelés, évacuolisés. On trouve des vacuoles dans le protoplasma, surtout au voisinage des noyaux et des cellules dont le noyau est divisé deux à trois fois par division directe et rien que des débuts de figures de kayokinèse. Près de la surface, les contours de cellules sont à peine visibles, et leur protoplasma est presque fusionné en une masse homogène.

Les noyaux ne sont en partie qu'indiqués schéma-

tiquement, les follicules pileux subissent des modifications identiques qui suffisent à expliquer la fragilité et la chute des cheveux. Le derme est un peu distendu par de l'œdème, les cellules des glandes sudoripares sont en légère dégénérescence ; elles prolifèrent en partie et tombent dans le canal excréteur de la glande. Les vaisseaux un peu volumineux présentent des lésions dégénératives analogues de leur tunique moyenne et surtout de leur tunique interne. Les cellules de la tunique interne sont gonflées, elles proéminent dans la lumière du vaisseau, prolifèrent dans certains endroits, se désagrègent et sont sur le point de se mêler au courant sanguin.

Dans une troisième expérience après exposition d'une durée de neuf jours, chaque séance durant un quart d'heure, l'examen macroscopique ne démontrant que la chute commençante des poils, une peau légèrement atrophique et érythémateuse, l'examen histologique ne démontra que des modifications analogues aux précédentes mais plus accentuées, caractérisées par la présence de cellules migratrices dans le corps de Malpighi et par une dilatation des petits vaisseaux du corps papillaire.

Dans une cinquième expérience conduite de la même façon, mais l'excision ayant été faite huit jours après la dernière séance, l'examen macroscopique dénota un peu de suintement, une nécrose superficielle et un fin enduit fibrino-purulent de toute la région. L'apparence de la lésion était celle d'une brûlure du deuxième degré après ablation de la

phlyctène. L'examen histologique montra l'absence du réseau de Malpighi et de la couche cornée remplacés tous deux par les leucocytes polynucléaires des globules de pus désagrégés, des débris de noyaux et un grand nombre de bacilles et de cocci colorés par le Gram. L'eschare des radiodermites se trouve donc formée de restes de leucocytes, de débris nucléaires et cellulaires et de bactéries. Les fibres conjonctives sont pour la plupart imbibées de sérosité et très gonflées.

Les cellules du tissu conjonctif sont dégénérées ; leur protoplasma est tuméfié, se colore d'une façon diffuse, le noyau prend mal les colorants. Les vaisseaux un peu volumineux présentent la dégénérescence des cellules de leur tunique interne et moyenne. Les cellules de leur tunique interne prolifèrent, se détachent et produisent la vacuolisation des parois décrite par Gassmann. Les petits vaisseaux sont très dilatés, remplis de sang et entourés de leucocytes. Les glandes sudoripares présentent des altérations dégénératives de leurs cellules. Les follicules pileux et les glandes sébacées sont complètement dégénérés et détruits. Scholtz a aussi étudié la réparation des tissus sur la peau humaine : « L'infiltration du chorio, dit-il, disparaît, les cellules conjonctives deviennent normales et le corps papillaire, là où il était détruit, se reforme en couches horizontales, beaucoup plus fin et plus plein. L'épiderme se régénère d'abord à la périphérie recouvre le corps papillaire et envoie des prolongements interpapillaires. La peau est

enfin complètement réparée, il ne manque que des follicules pilo-sébacées. » Scholtz conclut ainsi premièrement : « Les rayons de Roentgen influencent les éléments cellulaires de la peau, ceux-ci sont atteints les premiers et subissent une dégénérescence lente ; tandis que les tissus conjonctifs ne sont altérés qu'à un faible degré et secondairement à la suite de la dégénérescence des cellules. »

2° La dégénérescence atteint d'abord et surtout les cellules de l'épiderme ;

3° Les phénomènes de dégénérescence sont de nature variable et s'étendent aussi bien au noyau qu'au corps cellulaire ;

4° Dès que la dégénérescence des éléments cellulaire a atteint certain degré les phénomènes de réaction inflammatoire se produisent. Ils se manifestent par dilatation des vaisseaux, par l'imbibition séreuse des tissus, par une forte migration leucocytaire arrivant à constituer des infiltrations considérables ;

5° Les lésions des grands et des petits vaisseaux jouent probablement un grand rôle dans l'évolution de l'ulcère et dans sa réparation extrêmement lente. »

Tel est exposé le plus brièvement possible l'état de la question concernant les phénomènes intimes de l'action des radiations dans la profondeur des tissus. Critiquable en ce sens qu'ils s'agit seulement des radiations de Roentgen avec lesquelles l'épilation peut être facilement obtenue, ainsi que le relatent les auteurs, les radiations de substance radioactive pro-

duisant difficilement l'épilation. Il ne faut pas prendre non plus trop à la lettre l'assimilation thérapeutique des rayons de Röntgen aux radiations des substances actives.

M. Scholtz, déjà cité, rend ainsi compte des effets physiologiques :

I. — « Les effets physiologiques des rayons au radium égalent ceux des rayons Röntgen.

Ils s'en distinguent en ce que :

1° Les rayons du radium exercent une plus forte action sur les vaisseaux ;

2° Ils ont une action plus profonde ;

3° Ils ont une remarquable action bactéricide.

II. — Au point de vue thérapeutique, l'action des rayons du radium correspond exactement à celle des rayons X.

L'action des rayons du radium dépasse celle des rayons X dans les cas suivants :

1° Les rayons du radium agissent de façon plus intense et plus efficace sur les néoplasmes malins de la peau, principalement les carcinomes ;

2° Ils agissent mieux sur les télangiectasies et les petits angiomes. »

Cet autre paragraphe qu'on pourrait appeler la physiologie pathologique de l'action des radiations sur la peau n'est encore qu'à l'état d'hypothèse. L'explication des phénomènes consécutifs à l'exposition des tissus aux radiations est encore difficile.

Physiologie pathologique. — Il nous faut citer les suppositions de Gasmann qui croit à une altération

vasculaire primitive provoquant la nécrose des tissus. Une explication admettant que la cellule vivante est tuée par coagulation de son albumine est soutenue par un autre auteur. M. Oudin attribue les accidents cutanés à une dégénérescence secondaire des nerfs trophiques de la région traitée. Les expériences entreprises à ce sujet par M. Bertin-Sans et Rodet sur des cobayes ont démontré des lésions de méningo-myélite.

M. Sala, de Pavie, a présenté au Congrès de Berne de 1902 des résultats tout à fait contradictoires avec ceux obtenus par MM. Bertin-Sans et Rodet. L'examen histologique des animaux sacrifiés n'a pas montré d'altération de la moelle ni des nerfs périphériques.

M. Leduc, de Nantes, a expliqué par une action chimique les réactions produites par les rayons X ; et cette dernière explication se trouve être d'accord avec les communications antérieures de Kienbock sur le même sujet. Ce dernier auteur conclut : « Nous devons voir dans la dermatite de Röntgen une réaction des cellules des tissus, jusque dans la profondeur de la peau, avec trouble de nutrition, de cause chimique, produite par les rayons absorbés. » Les tendances actuelles consistent à rapprocher les rayons de Röntgen des rayons ultra-violet et il n'y aurait rien d'étonnant à ce que les réactions qu'ils produisent fussent identiques.

Accidents produits par les radiations. — Ces accidents sont comparables à ceux causés par les

rayons X. Cependant, en l'absence de cas d'accidents publiés, nous serons très brefs sur ce chapitre. On attribue aux rayons Röntgen l'alopecie, la chute des cheveux et des poils des diverses parties du corps. Cet accident semble ne pas pouvoir se produire avec le radium; du moins nous n'avons pu le produire volontairement (Voir plus loin l'observation clinique). Quant à l'*érythème*, nous l'avons observé facilement, ainsi que des accidents plus sérieux, l'*ulcération superficielle* et même l'*eschare*, les plaies causées par le radium auraient tendance à ne pas se cicatriser facilement.

Nous avons observé après emploi du radium la *pigmentation* au pourtour du point d'application, avec leucodermie au centre. Mais il s'agissait de sujets très bruns, se pigmentant facilement, et chez un individu blond l'emploi du radium n'a pas provoqué de pigmentation. D'autre part, cette pigmentation n'est pas définitive, elle disparaît plus ou moins rapidement.

On doit craindre, avec le radium comme avec les rayons Röntgen, la *radiodermite*. Salmon et Rehn, après chaque application de substance radioactive, font en quelque sorte un traitement préventif de l'inflammation locale; ils appliquent des compresses stérilisées, de la pommade antiseptique (vaseline au calomel).

On a décrit des *accidents tardifs* survenus un certain temps après l'emploi des rayons Röntgen. Il existerait un danger analogue après emploi maladroît du radium.

Mécanisme de l'action normale des radiations. —

La réaction sur un tissu est proportionnelle à la quantité de radiation absorbée. Kienbock, après étude de l'action des rayons X sur la peau, conclut que « le degré de réaction dépend essentiellement de la quantité de rayons qui frappe la peau ». Les modifications subies par la région éclairée sont proportionnelles à la quantité de rayons absorbés. M. Danlos a démontré cette loi pour les substances radioactives, les effets doivent être dosés suivant le but à atteindre, les rayons X à dose légère stimulent la repousse dans la pelade ; une quantité plus considérable produit l'épilation (ces effets peuvent être comparés à ceux obtenus par les substances radioactives).

Tissus malades. — La peau malade réagit plus que la peau saine. Kienbock écrit : « Une radiodermite aiguë survient plus vite au niveau d'un foyer de folliculite aiguë ou de lupus que sur la peau saine. » D'après Holtzknecht, « la réaction est d'autant plus intense que la peau est plus enflammée. » Il est évident que tout tissu malade enflammé ne se comporte pas de la même façon, qu'un tissu sain vis-à-vis des radiations. Enfin il semble que les radiations aient une action élective sur certains tissus morbides. Pusey a trouvé dans une tumeur néoplasique exposée aux radiations des éléments cancéreux modifiés, alors que les tissus sains environnants étaient presque entièrement respectés.

Cumulation. — Certains médicaments s'accumulent dans l'organisme. Les tissus réagissent propor-

tionnellement à la quantité de rayons qu'ils ont absorbés, mais il faut tenir compte du sexe du malade, de son âge, de l'état de sa plaie, de la région traitée de la nature et du degré de la lésion, et aussi d'une différence de sensibilité individuelle. M. Belot, auquel nous empruntons ces renseignements, conseille aussi de faire sur une même région une série de séances actives, lorsqu'il est nécessaire d'agir vigoureusement, puis des séries de séances de moins en moins longues, pour éviter les réactions nuisibles.

Action sur les microbes, les toxines, les organismes inférieurs. — Cette action est de beaucoup la plus importante au point de vue thérapeutique. Drowness et Blount, dans leurs recherches commencées en 1877, avaient conclu que la lumière jouit d'un pouvoir bactéricide notable, mais inégalement réparti entre les diverses portions du spectre. C'est surtout aux rayons ultra-violets qu'est réservée cette action nocive sur les bactéries.

Cette considération fut le point de départ de la méthode de Finsen. Les travaux d'Ashkinass et de Caspari ont permis de retrouver dans les radiations complexes du radium les mêmes différences d'action sur les bactéries. Les recherches ont porté sur le micrococcus prodigiosus, que ses cultures très rouges et d'odeur forte permettent d'observer avec une grande facilité. La préparation employée consistait en 1 gramme de sel de radium. Ce sel était étalé sur une surface circulaire, dans une capsule de laiton fermée par une lame d'aluminium. Le micrococcus

était uniformément réparti dans un milieu à l'agar, qui était ensuite versé et coagulé dans une boîte de Petri. L'action du radium fut ensuite recherchée par une méthode analogue à celle de Buchner, qui consiste à coller sur les parois de la boîte de Petri des lettres opaques en papier, permettant de constater que le développement bactérien, entravé dans les points exposés à la lumière, se fait normalement dans les zones protégées par les lettres, où il reproduit dans la culture la forme même de ces caractères. Dans d'autres expériences, avec des temps d'exposition de deux à quatre heures, les cultures exposées aux rayons de Becquerel furent complètement arrêtées, tandis que des cultures témoins préparées en même temps et soustraites à ces rayons se développaient très normalement. Sans rien changer du dispositif, il suffit de replacer sur le radium la mince lame d'aluminium, pour qu'on n'obtienne plus le même arrêt de développement. L'arrêt de développement, l'action bactéricide revenant tout entière à l'influence des seuls rayons absorbables. D'autres expériences complétèrent la démonstration du fait que l'action nocive sur les bactéries est due aux seuls rayons absorbables. Caspari, introduisant des bacilles de la tuberculose dans la chambre antérieure de l'œil du cobaye, et injectant par-dessus des substances radioactives, n'a pas constaté d'infection. Hoffmann a confirmé les expériences de Caspari. Le staphylocoque fut tué après exposition de vingt-quatre heures à la température de la chambre. Pour

arriver à la destruction de la bactériodie charbonneuse il a fallu une exposition de soizante-douze heures.

Werner a montré que l'on ne peut arrêter, grâce au radium, le développement d'une infection dans une plaie déjà infectée, mais que d'autre part les tissus préalablement modifiés par l'action du radium sont très résistants à toute infection. Nous voyons que le Finsen ne donne pas de résultats analogues dans des cas identiques. Cette propriété du radium est identique à celle des rayons de Röntgen. D'après Werner, il existerait une action directe sur les agents infectieux. Cet auteur a cherché si l'action sur les agents infectieux ne pouvait être indirecte, par influence préalable sur les cellules de l'organisme. L'action du radium *in vitro* sur les agents infectieux, staphylocoque et streptocoque, dépend de l'intensité et de la durée de la radiation et n'est nullement influencée par le milieu de culture. Werner a constaté qu'il était facile d'empêcher le développement des cultures au moyen de l'action du radium. Les cultures exposées aux rayons du radium sont privées de leurs propriétés infectieuses. La dose mortelle des cultures traitées par le radium est de deux à trois fois plus forte que celle des cultures atténuées par la chaleur (expériences sur les lapins). Cependant le sérum de lapin, préparé par l'action de cultures atténuées par le radium, présente des propriétés nettement antitoxiques : ce qui serait intéressant à noter pour la préparation des sérums thérapeutiques.

Au microscope, on ne constate pas de changement morphologique sur les microbes traités par le radium. Quand on introduit des agents pathogènes sur des plaies sanglantes et qu'ensuite on soumet ces plaies à une radiation énergétique, celle-ci ne produit aucun résultat. Werner n'a constaté aucun effet du radium sur les plaies en voie de cicatrisation spontanée. Il semble donc impossible de désinfecter directement des plaies par le radium. D'autre part c'est un fait connu qu'il est impossible d'infecter par des micro-organismes des plaies causées par le radium. En résumé les cellules de l'organisme altérées par le radium sont douées d'une grande résistance à l'action des microbes. Enfin Jagn a démontré que sous l'influence du radium le sérum typhique soumis deux ou trois jours aux radiations perd complètement le pouvoir agglutinant. Une exposition moins prolongée ne fait qu'affaiblir le pouvoir agglutinant.

Danzs confirma les recherches d'Aslikinass et de Caspari, obtint l'arrêt de développement de tous les microbes soumis à expérience, et dans certaines conditions même la mort de certains d'entre eux. MM. Paccinotti et Porcelli ont étudié en Italie l'influence des rayons de Becquerel sur les cultures ; dans les tubes exposés aux rayons de l'uranium les microbes étaient déformés et ne se coloraient plus régulièrement ; les colonies cessaient de s'étendre. Scholtz a obtenu des résultats contraires en expérimentant à l'aide des rayons X. Ces expériences portèrent sur des bacilles cholériques et pyocyaniques,

à résistance faible contre les agents bactéricides. Freund, Giesel et Welkhof, expérimentant sur le pouvoir bactéricide des substances radio-actives, n'ont obtenu aucun résultat. Les cultures se développent comme si elles n'avaient été soumises à aucune influence. Scholtz, sur le cobaye, avec des expositions de différentes parties du corps de l'animal aux rayons X, conclut : « Je n'ai pu observer dans les conditions thérapeutiques aucune influence appréciable sur la tuberculose expérimentale sous-cutanée. » M. Sabourand a pris des cheveux teigneux épilés par la radiothérapie et les a cultivés : les cultures ont poussé aussi bien que si les cheveux malades avaient été arrachés avec une pince.

Chez les organismes inférieurs M. Davilewski a vu les mouvements des paramécies jeunes diminuer et même cesser complètement sous l'influence du radium. De même les œufs jeunes sont influencés, les œuf âgés ne le sont pas.

M. Rehns a essayé l'action du radium (rayonnement d'une part, émanation de l'autre) sur le virus rabique fixe. On usait de l'émulsion ordinaire, celle qui sert pour le traitement pastorien, filtrée sur papier afin d'éviter l'objection relative à la présence des grumeaux de substance nerveuse. Quelques gouttes de la matière virulente étaient disposées dans des tubes de verre très minces au-dessus de la surface radiante. Dans ces conditions, même avec des quantités de substance très petites, les tubes conservés à la glacière possèdent comme les témoins, même après

une irradiation intense, toute leur virulence. L'agent de la rage est au contraire sensible à l'émanation du radium. Un centimètre cube d'émulsion filtrée sur papier introduit dans une petite ampoule de verre où l'on a fait le vide, est mis en communication avec une autre ampoule contenant 30 milligrammes de bromure de radium dissous dans quelques centimètres cubes d'eau. L'inoculation intra-cranienne au lapin montre que le virus a perdu toute virulence. L'émanation produite au fur et à mesure dans cet appareil était suffisante pour rendre en quelques heures le virus ou tout autre liquide nettement lumineux. Elle détruisait quelques centimètres cubes de la solution de venin au millième, ainsi que l'a signalé M. Phisalix. Elle inactivait également en peu de temps le sérum antivenimeux de Calmette, comme fait aussi le rayonnement. M. Goldberg a trouvé également que les toxines de la rage et de la morve s'atténuent considérablement sous l'influence du radium.

Tizzoni et Bongiovani ont expérimenté le radium dans le traitement de la rage.

Le virus rabique *in vitro* traité par les émanations du radium se transforme rapidement en un vaccin très actif, les animaux auxquels on injecte dans l'œil une goutte de virus fixe exposé au radium se montrent vaccinés contre l'inoculation de virus de chien tuant les animaux témoins.

Chez les animaux déjà infectés, les séances de radiothérapie ne sont efficaces qu'à condition d'être commencées dix heures après l'inoculation. En usant

d'un échantillon de radium plus actif et en augmentant la durée des séances d'application, cure intensive qui n'a jamais donné d'accidents, les animaux traités dans ces conditions quarante-huit, quatre-vingt-seize heures après l'inoculation, ont tous été sauvés, la mort des témoins survenant en six jours. Ce résultat a été obtenu chez des animaux qui présentaient déjà de l'élévation thermique, de l'amaigrissement ou une parésie des membres inférieurs. Chez le lapin inoculé avec du virus fixe, on sait que la maladie une fois déclarée évolue rapidement vers la mort.

Chez un animal traité les phénomènes parétiques disparurent d'heure en heure, alors que l'animal témoin présentait des phénomènes parétiques qui ne firent que s'accroître. Ce sont là des résultats qui ne peuvent être atteints ni par la sérothérapie, ni par la vaccination.

M. Phisalix a constaté que l'émanation du radium fait perdre complètement les propriétés toxiques du venin de serpent, alors que le venin de certains batraciens, en particulier ceux de la salamandre terrestre et du crapaud, ne sont nullement affaiblis par le radium. Enfin les radiations agissent également sur les ferments, l'invertine, l'émulsine, la trypsine, soumises à l'action des radiations, perdent progressivement leur activité, et après plusieurs jours d'exposition deviennent complètement inactives, ainsi qu'il résulte des recherches de MM. Henri et Meyer. De même les hématies, soumises à l'action du radium,

perdent leur résistance, abandonnent de l'hémoglobine et des sels à des solutions de sel ou de sucre qui laissent intacts les globules normaux. L'oxyhémoglobine est transformée en méthémoglobine et lentement précipitée. Enfin pour terminer citons les intéressantes expériences de M. Bohn qui, en exposant aux rayons du radium des œufs d'oursin ou de jeunes têtards de grenouilles, a obtenu des évolutions anormales aboutissant à la formation d'embryons monstrueux. Le professeur Perthes a constaté également que des œufs d'ascaris mégalocephale, exposés au rayonnement, subissent une évolution plus lente que les œufs témoins et présentent de l'irrégularité de développement ; les cellules, au lieu de constituer un embryon normal, sont groupées dans l'œuf en amas informes. L'exposition des œufs à une quantité moindre de rayonnement aboutit à la formation d'embryons normaux dans une partie de leur corps, monstrueux dans le reste.

Action sur les divers organes. — Action sur l'œil.
— Le radium détermine de la fluorescence des milieux oculaires. Il ne faudrait pas en conclure que le cristallin joue ici le rôle d'absorbant comme pour les rayons ultra-violets. Peut-être y a-t-il des rayons déterminant la fluorescence, tandis que d'autres, traversant facilement les milieux, exercent directement une action nuisible sur la rétine. Le radium a éveillé un moment l'espoir qu'il allait être utilisé comme moyen de diagnostic (Javal) et dans l'enseignement aux aveugles (London). Malheureusement

l'aveugle, dont l'appareil percepteur de la lumière est détruit, ne perçoit pas davantage par le radium que par les rayons lumineux. Le pourpre rétinien ne pâlit pas et la migration du pigment rétinien n'a pu être relevée.

Sur la *peau*, l'action est analogue à celle des rayons X : production d'érythèmes après latence de quinze jours, érythèmes pouvant aboutir à la nécrose et à l'ulcération.

Halkin a constaté chez l'homme, le lapin, le porc, une dégénérescence à une profondeur moyenne des cellules endothéliales des vaisseaux.

Après la *peau*, c'est le *tissu nerveux* qui est le plus sensible. La musculature et les membranes séreuses sont moins intéressées. Il ne s'agit pas seulement d'un simple processus dégénératif (figures de division nucléaire, cellules épithéliales binucléées). On a vu dans les vaisseaux le facteur principal de la régression des éléments cellulaires (effets thérapeutiques sur les tumeurs) ; or, les modifications épithéliales sont sous la dépendance directe des radiations et non des troubles vasculaires.

L'effet du radium sur les cellules ganglionnaires de la rétine n'est point spécifique : vacuolisation du protoplasma, chromatolyse, destruction nucléaire et cellulaire, comme on les détermine dans les amauroses expérimentales par la quinine, l'extrait de fougère mâle, après la section du nerf optique, et dans les altérations *post mortem*. Ces modifications rétinienne ne sont pas l'effet des lésions vasculaires.

On peut établir que les vaisseaux sont normaux et les voir dans le domaine vasculaire de la rétine. La dégénérescence du nerf optique est une dégénérescence secondaire ascendante, consécutive à une lésion primordiale des cellules rétiniennes.

On trouve d'ailleurs des fibres optiques normales, les cellules nerveuses rétiniennes sont donc atteintes dans une mesure inégale. L'emploi du radium en thérapeutique oculaire présentera les mêmes indications que l'emploi des rayons X. Le carcinome palpébral sera surtout tributaire de l'action du radium, ce dernier étant plus actif que les rayons X dans les téléangiectasies.

Comme les expériences de Schwartz l'ont montré, les radiations ont une action d'autant plus énergique que les cellules sont plus riches en lécithine ; c'est ce qui explique que les cellules nerveuses de la rétine soient particulièrement influencées, de même que les autres éléments cellulaires riches en lécithine (spermatozoïdes), et que les tissus en voie d'accroissement, qui contiennent en abondance de la lécithine (cellules épithéliales, cellules néoplasiques).

Action sur les glandes. — Rate. — Les recherches de Heineke ont révélé des faits intéressants consistant dans une action profonde et délétère des rayons de Röntgen sur les organes internes des petits animaux ; des souris blanches et de jeunes cobayes, après avoir subi pendant une série d'heures des irradiations intenses, meurent dans un délai de sept à quatorze jours. A l'autopsie la rate est extrême-

ment petite, de coloration sombre jusqu'au brun noir. A l'examen microscopique, il constata une augmentation excessive du pigment de la rate, une disparition des follicules de Malpighi, une raréfaction étendue des éléments cellulaires de la pulpe splénique.

La première lésion en date est la destruction des follicules. En irradiant simultanément un grand nombre d'animaux de même volume, qu'il sacrifiait ensuite, Heineke a découvert un fait très important ; les modifications cellulaires qui conduisent à la disparition des follicules de la rate commencent quelques heures seulement après le début de l'irradiation, atteignant leur summum entre la huitième et la douzième heure et sont après vingt-quatre heures essentiellement achevées ; elles consistent dans la mort des lymphocytes des follicules et dans la division de leurs noyaux, dont les débris deviennent la proie des phagocytes et disparaissent rapidement. Des processus de destruction tout à fait analogues sont observés simultanément dans tous les groupes de ganglions lymphatiques du corps, dans les follicules du canal intestinal et chez les jeunes animaux dans le thymus. Ils n'apparaissent dans la moelle osseuse qu'un peu plus tardivement, chez le chien également.

Heineke a démontré plus tard que dans la rate et les organes lymphoïdes on obtient les mêmes lésions histologiques avec le radium qu'avec les rayons X.

Suite de l'action des radiations. — Action sur les glandes de l'appareil reproducteur. — A ce pro-

pos nous devons citer les opinions émises par Allen Schonberg et Friebeu : les rayons X auraient sur les organes reproducteurs une influence spéciale. Les cobayes mâles, exposés aux rayons X pendant plusieurs séances, étaient accouplés avec des femelles qui n'avaient subi aucun traitement. Les couples étaient gardés en cage pendant quinze jours à cinq mois. Aucune femelle ne devint grosse, aucune ne mit bas. Les animaux mâles soumis aux rayons X n'avaient présenté aucun trouble dans leur état général et avaient conservé leur appétit sexuel, ainsi que la faculté de copulation. Des animaux témoins conservèrent leur pouvoir fécondant chez tous les animaux mâles soumis aux irradiations. A l'autopsie les testicules avaient subi une atrophie de la moitié ou des deux tiers de leur volume. Au microscope on ne trouva ni spermoblaste ni spermatogenèse. En somme, nécrospermie se changeant en azoospermie avec atrophie testiculaire finale. L'action azospermie a également été constatée par Heineke chez l'homme. Cet auteur cite le cas d'un pauvre homme phtisique, père de famille, et qui accepta une stérilisation destinée à protéger sa famille de la faim et de la tuberculose.

Chez ce patient soumis à trente irradiations, d'un total de 365 minutes, la ponction testiculaire révéla six mois après le traitement l'absence totale de spermatozoïdes. Un deuxième malade atteint de prurit anal fut traité avec son consentement quant aux conséquences génitales probables par 195 minutes

d'irradiations espacées pendant quinze jours, six mois après, l'examen microscopique du sperme révéla l'infécondité bien que l'appétit sexuel fût normal. Conclusion : La Röntgénisation du testicule humain le stérilise à dose moindre encore que dans les cas expérimentaux. Les résultats obtenus chez le cobaye par Schonberg se trouvent confirmés par Seldin qui a remplacé le rayonnement du tube de Crookes par le rayonnement du radium.

Action sur le système nerveux. — Rodet et Bertin ont constaté outre les lésions cutanées, des paralysies et des crampes survenant sur de petits animaux. Ils ont trouvé à l'examen des altérations de méningomyélites sur toutes les régions de la moelle qui répondaient aux régions cutanées intéressées. Ils ont constaté de l'épaississement et des adhérences des méninges, de la congestion médullaire et de l'hyperplasie cellulaire et même des petits foyers hémorragiques.

Cette méningomyélite n'était pas d'origine septique, puisque l'examen bactériologique du sang, du liquide céphalo-rachidien et de la moelle a donné des résultats négatifs. M. Danysz a constaté que lorsqu'on glisse dans la peau d'une souris âgée d'un mois un tube de verre contenant environ 1 centigramme de sel de radium à 500.000 de façon à le placer exactement le long de la colonne vertébrale et d'une partie de crâne, on provoque déjà au bout de trois heures des phénomènes de paralysie.

Au bout de sept à huit heures, la petite souris est

prise d'attaques de convulsions qui, si on laisse le tube en place deviennent de plus en plus fréquentes et la tuent au bout de douze à dix-huit heures. Des souris de trois à quatre mois traitées de la même façon meurent avec les mêmes symptômes en trois ou quatre jours, les souris âgées d'un an ne meurent qu'après six à dix jours. Trois cobayes de huit à douze jours qui ont porté pendant vingt-quatre à quarante-huit heures le même tube de radium sous la peau, au-dessus de la portion lombaire de la colonne vertébrale ont eu, au bout d'un à trois jours, le train de derrière complètement paralysé et ont succombé six à huit jours plus tard dans des convulsions analogues à celles des petites souris.

Des cobayes et des lapins adultes traités de la même façon ne présentaient pas de troubles nerveux immédiats, ils succombèrent néanmoins quelques semaines ou quelques mois plus tard. Un gros lapin adulte subit sur la dure-mère, après trépanation, une application de huit heures du même tube de radium. Pendant les deux jours qui ont suivi l'opération, il n'a présenté rien d'anormal, le troisième jour s'est déclarée une paralysie. Sur des larves d'insectes le même auteur a déterminé des paralysies dans leur mouvement au bout de vingt-quatre heures et la mort de ces êtres survient deux ou trois heures plus tard ; dans ce cas c'est encore le système nerveux qui semble le plus atteint. Dans toutes ces actions la paralysie et la mort semblent résulter d'une hémorragie interne. Si l'on examine de près le cerveau et la

moelle soumis aux rayonnements, on trouve les capillaires rompus et la substance nerveuse noyée dans du sang.

Les cellules nerveuses ne présentent aucune altération appréciable. Enfin M. Rehns a pratiqué par trépanation une brèche osseuse sur le crâne d'un lapin adulte, brèche qui lui a permis d'introduire un petit récipient et de faire agir directement le rayonnement sur la substance nerveuse cérébrale à travers la dure-mère. L'auteur a constaté que de telles applications peuvent durer jusqu'à deux heures sans qu'il s'ensuive aucun trouble passager ou persistant dans la santé de l'animal. La susceptibilité du système nerveux central au rayonnement de la nouvelle substance serait donc, d'après l'auteur, bien moindre qu'on ne le laissait entendre.

Action sur l'utérus et le foie. — Concernant le radium aucune action théorique n'a encore été recherchée ; nous ne possédons sur cette question que des faits se rapportant à l'action des rayons X.

CHAPITRE II

Les questions théoriques ayant été traitées dans la première partie nous nous bornerons actuellement à une revue d'ensemble des différents effets thérapeutiques concernant l'emploi du radium en pathologie.

Traitement des dermatoses parasitaires par le radium. — L'une des premières applications dans les dermatoses parasitaires nous paraît être l'application faite au traitement de la teigne. Les essais dans ce sens au moyen des substances radio-actives n'ont pas encore été publiés.

Traitement de l'hypertrichose. — Dans ce traitement des recherches systématiques concernant l'emploi des substances radio-actives n'ont pas été faites de façon continue, les seuls effets constatés ont consisté dans la chute des poils suivant les applications de substance radio-active : chute des poils non recherchée souvent, mais se produisant plutôt comme accident au cours d'un traitement par le radium dans le but de détruire certaines lésions cutanées néoplasiques des régions riches en éléments pileux.

Nous eûmes à traiter une femme âgée de 65 ans

qui présentait un système pileux très développé au niveau des parties glabres (lèvre supérieure et menton). Nous eûmes recours aux applications de radium en ayant soin de les faire de courte durée, de façon à n'amener ni inflammation locale ni cicatrice. Les applications de la substance active n'eurent aucune action sur l'hypertrichose. La chute des poils n'a pu être obtenue dans ce cas particulier.

(Observation inédite de Rehns, Salmon et Lehmann).

Blandamour cite un cas de lupus intéressant la région labiale et qui se caractérisa à la guérison par la non repousse des poils de la moustache.

Impétigo. — Dans cet ordre d'idées nous n'avons guère à citer que les expériences de Werner déjà décrites ; cet auteur, ainsi que nous en avons déjà fait mention, a démontré que les plaies causées par le radium étaient rarement infectées par des micro-organismes et, d'autre part, dans d'autres expériences qui semblent en contradiction avec sa conclusion première, les agents pathogènes existant sur des plaies et soumis à des radiations de substance radioactive ne sont nullement influencés et continuent leur développement. Il y aurait donc, d'après cet auteur, peu d'avantages à retirer de l'emploi du radium dans le traitement des affections impétigineuses.

Streptococcie cutanée. — Ici encore nous ne pouvons citer que les faits expérimentaux déjà connus de l'action du radium sur les microbes. Aucun essai

approfondi sur cette question n'ayant été fait, à notre connaissance.

Tuberculose. — L'une des principales affections cutanées dans lesquelles le radium a fait ses preuves c'est le *lupus*. Nous avons à décrire les différentes formes de *lupus* dans lesquelles la thérapeutique par des substances radioactives a été essayée : nous voulons parler du *lupus tuberculeux à forme érythémateuse* et du *lupus tuberculeux à forme verruqueuse* et du *lupus tuberculeux à forme ulcéreuse*.

A ce sujet nous avons à citer les travaux de nos devanciers, entre autres la thèse de M. Blandamour. L'auteur, sous l'inspiration de M. Danlos, employait une méthode un peu spéciale consistant à obtenir l'ulcération de la peau dans toute l'étendue de la surface lupique. Sa technique reposait sur l'emploi d'applications prolongées de radium ; la substance active était contenue dans des sachets. M. Blandamour distingue trois phases consécutives à l'application du radium :

Première phase : phase préulcération,

Deuxième phase : phase d'ulcération,

Troisième phase : phase de cicatrisation.

a) *Première phase.* — En somme ces différentes manifestations peuvent être rapprochés de celles décrites auparavant parmi les accidents causés par les substances radioactives : 1° *Avant l'ulcération* les caractères de cette période consistent dans la rougeur des téguments, rougeur pouvant persister jusqu'à l'ulcération ou disparaître en quelques jours.

Rougeur. — D'après l'auteur, la rougeur serait précoce ou tardive, les délais de son apparition ne dépasseraient pas cinq à six jours. Ses dimensions seraient identiques à celles de la plaque de radium ou parfois la dépasseraient. — Au-dessous de l'érythème superficiel, le derme et le tissu cellulaire sont peu modifiés. Parfois l'auteur a constaté de la tuméfaction ayant la forme et les dimensions de la rougeur. Rougeur et tuméfaction sont tantôt transitoires, tantôt définitives et persistent jusqu'à la phase de macération ou de phlycténisation.

Macération, phlyctène. — Après le stade érythème survient le stade ulcératif, varié dans son aspect et dans son intensité, pouvant aller de l'ulcération à peine étendue au derme ou bien présentant de petites croûtelles dont la chute forme de petites ulcérations se réunissant pour n'en former qu'une seule. Dans certains cas l'épiderme semble avoir subi une vésication et offre l'aspect d'une brûlure, puis on voit apparaître une phlyctène flasque dont la rupture laisse échapper peu de liquide et laisse place à une ulcération. En moyenne ces ulcérations apparaissent en quinze à vingt jours.

Modifications de la sensibilité. — La sensibilité est rarement modifiée, à part quelques légères sensations de démangeaison. Habituellement c'est après le début de l'érythème que le malade éprouve quelques démangeaisons. Parfois aussi ce n'est qu'à la phase d'ulcération qu'apparaissent les troubles de la sensibilité marqués par des démangeaisons. En

somme, avant l'ulcération les troubles de la sensibilité sont presque négligeables.

b) *Phase d'ulcération.* — L'ulcération apparaît en moyenne quinze à vingt jours, et parfois davantage, après l'application. Rarement survenue d'emblée l'ulcération succède le plus souvent à une ou plusieurs petites excoriations ; l'étendue de ces ulcérations correspond à celle de l'érythème, parfois aussi déborde la plaque d'érythème.

D'après l'auteur l'ulcération a parfois un aspect blanchâtre, parfois blafard, mais dans la majorité des cas elle est de couleur jaunâtre, à fond lisse, plat, dépourvu de bourgeons charnus. Cette ulcération se caractérise aussi par son peu de tendance à se combler : d'où la grande lenteur dans la cicatrisation ; la perte de substance est également peu étendue, ne dépassant pas le derme. Le plus souvent la plaie ulcérée secrète un produit variable comme nature, en quantité assez abondante. Les troubles douloureux à cette période consistent en démangeaisons, tendance au grattage, sensations de brûlure continue ou passagère, mais facilement tolérable.

c) *Phase de cicatrisation.* — La cicatrisation est lente à se produire, la plaie commence à perdre de son apparence, devient rosée et gagne par les bords toute l'étendue de l'ulcère. Ce dernier une fois comblé présente une cicatrice blanche, souple et superficielle. Ce travail de cicatrisation s'effectue entre quinze à vingt-cinq jours.

Enfin M. Blandamour termine l'exposé du méca-

nisme de l'action du radium par un chapitre consacré aux accidents survenus au cours des applications de la substance active. Dans le lupus l'auteur a observé des ulcérations douloureuses et des retards de cicatrisation. Les ulcérations douloureuses ont présenté des troubles de la sensibilité consistant en un mélange de cuissons, de démangeaisons et d'élanements avec sensations de brûlure continue.

Ces sensations douloureuses persistent parfois le jour et la nuit et le plus souvent ne cèdent qu'aux applications cocaïnées.

L'auteur pense qu'il faut peut-être incriminer l'infection des ulcères ou encore les rayons cathodiques émis par le radium dans la pathogénie de ces troubles de la sensibilité.

Retard de la cicatrisation observé une seule fois par l'auteur dans un cas de lupus verruqueux traité par MM. Halopeau et Gadaud.

M. Danlos concluait à ce sujet que de longues applications sur du tissu scléreux étaient capables de déterminer une ulcération de guérison difficile, demandant plus de trois mois à se cicatriser et qu'il était préférable, dans l'emploi des échantillons à pouvoir radioactif considérable, de ne pas trop prolonger les applications.

M. Blandamour se montre satisfait des résultats donnés par le radium. Les résultats immédiats consistent dans la constatation d'une cicatrice dans la zone lupique traitée par le radium.

I. — *Résultats immédiats. — Etendue de la cica-*

trice. — Généralement elle épouse celle de la plaque du radium, parfois la déborde et on constate dans des régions couvertes de poils, telles que la moustache, une dépilation absolue et paraissant devoir être persistante.

Aspect de la cicatrice. — A la place du placard lupique tuberculeux on érythémateux, on trouve une cicatrice blanche, nacrée souvent ; parfois cependant on observe une pigmentation brune. La plaque cicatricielle est très mince, très souple, lisse et dépourvue de chéloïdes ; sa blancheur contraste avec les surfaces cicatricielles obtenues par les autres procédés de traitement.

Sous la surface cicatricielle, dans la profondeur, la palpation ou la pression avec la lame de verre ne permet de retrouver aucune trace de lupus antérieur, pas d'infiltration, pas d'érythème, pas de tubercules : tel est l'aspect de l'ancienne plaie lupique qui présente tous les caractères d'une guérison apparente, car la preuve de la guérison réelle, faite après biopsie, démontrant la disparition des bacilles et des follicules tuberculeux, n'a pas encore été faite.

II. — *Résultats éloignés*. — Les observations de l'auteur ne lui permettaient pas, à l'époque, d'émettre un jugement définitif sur cette question ; dans un cas la récidive a paru se produire. En somme l'auteur rapporte en faveur des avantages du radium dans ce traitement les arguments suivants qui seront les nôtres : 1° *rapidité du traitement* demandant trois

à quatre mois d'application pour la cicatrisation complète ; 2° *simplicité du traitement*, l'application seule de la substance radioactive supprimant le matériel de la photothérapie ; 3° enfin l'*innocuité*, le peu de douleur des applications, supérieures à ce point de vue au traitement par les caustiques chimiques ou ignés.

L'auteur cite à l'appui de sa thèse neuf observations de différentes formes de lupus traitées par le radium :

1^{er} cas (Blandamour). — Dans un premier cas il s'agissait d'un malade de 18 ans présentant un lupus tuberculeux de la région sous-mentale de 5 à 6 centimètres d'étendue, qui fut traité du 16 mai 1901 au 18 décembre de la même année et qui sortit guéri à cette même date ; il fut revu le 20 octobre 1902, la guérison persistait encore.

2^e cas (Blandamour). — Dans un deuxième cas, il s'agissait d'un lupus tuberculeux chez une femme âgée de 22 ans, le lupus étendu à toute la joue gauche, qui fut traitée du 16 avril 1901 au 23 octobre de la même année. La malade fut revue le 12 octobre 1902 et sa guérison se maintenait à cette époque.

3^e cas (Blandamour). — Lupus érythémateux du nez, des joues, des oreilles et de la nuque qui fut traité du 23 juin 1901 au 15 janvier 1902. La guérison était obtenue sur toutes les zones d'application.

4^e cas (Blandamour). — Un quatrième cas fut celui d'un lupus érythémateux chez une femme de 40 ans chez laquelle l'affection occupait les deux joues et le nez, elle fut traitée du 17 août 1901 au 3 janvier

1902 ; le 15 octobre 1902 la malade fut revue, les cicatrices du radium présentaient un aspect blanc, nacré, mince et lisse, séparées par de la pigmentation brune.

5^e cas (Blandamour). — Dans un cinquième cas il s'agissait d'un lupus tuberculeux chez un homme de 59 ans, occupant les deux côtés de la face et le nez ; le malade fut traité du 10 octobre 1901 au 29 mars 1902, à cette époque le malade était considérablement amélioré.

6^e cas (Blandamour). — Dans un sixième cas il s'agit d'un lupus verruqueux de la main droite qui fut traité du 2 décembre 1901 au 27 février 1902. L'ulcération produite par l'application du radium était guérie à cette époque.

L'auteur cite encore trois cas qui lui sont personnels ; les différentes formes de lupus furent toutes sinon guéries, du moins fortement améliorées.

Nous avons eu également, en collaboration avec M. Salmon, à traiter quelques cas de lupus tuberculeux.

OBSERVATION I

Lupus tuberculeux chez une petite fille âgée de 13 ans, caractérisé par une lésion unique de petite étendue occupant la région moyenne de la joue droite ; il s'agit d'un cas de lupus tuberculeux non ulcéré.

Une seule application de radium amène une réaction locale très vive comparable à celle obtenue avec la tuberculine de

Koch ; bientôt on s'aperçoit que des récidives apparaissent à côté de la lésion cicatricielle ; une deuxième série d'applications de radium est nécessaire pour produire l'ulcération et la cicatrisation. Ce cas semble prouver que la cicatrice où le voisinage lui-même de la cicatrice s'infecte de nouveau, grâce aux germes tuberculeux probablement venus par l'intermédiaire de la profondeur des tissus. Il faut donc surveiller les malades, en apparence guéris de tuberculose cutanée, et craindre la récidive.

(Observation inédite Rehns, Salmon et Lehmann).

OBSERVATION II

Dans un second cas nous eûmes à traiter un *lupus tuberculeux* non ulcéré de la face, caractérisé par un grand nombre de taches lupiques chez une jeune fille âgée de 14 ans. Les taches lupiques étaient disposées par groupes assez éloignés les uns des autres et mesuraient en général un demi-centimètre de diamètre. Les applications de radium amenèrent très rapidement la cicatrisation. La cicatrice obtenue est lisse et paraît définitive.

(Observation inédite Rehns, Salmon, Lehmann).

Un auteur anglais M. Jameson a montré également un cas de *lupus* traité par le radium, l'affection occupait le palais osseux était en évolution depuis cinq ans et avait envahi le nez, la lèvre supérieure, les gencives et l'angle de la mâchoire. Le traitement radiothérapique guérit la face mais montra peu d'effets sur le palais.

Enfin il nous faut citer les essais d'un auteur anglais, Davidson, qui trouve l'action du radium inefficace dans le traitement du *lupus érythémateux*.

Comme complément à l'action des substances radioactives dans le lupus tuberculeux, nous pouvons citer les essais d'emplâtre de thorium expérimentés par M. Rehns et nous-même. Les résultats n'en ont pas été extrêmement probants, mais entre les mains d'autres auteurs le thorium semble avoir produit quelques effets.

M. Bouveyron, à l'Antiquaille de Lyon, a traité un lupus du bras large comme une pièce de 5 francs et résistant depuis un an et demi aux interventions les plus diverses : pointes de feu, photothérapie, ablation sanglante. Il a procédé à l'application continue d'une substance à très faible pouvoir radioactif, le nitrate d'uranium. Vingt jours après, les tubercules avaient disparu : on ne constatait plus que quelques réactions chéloïdiennes autour de la cicatrice. La guérison était complète un mois après le début du traitement ; au quarantième jour on ne constatait plus qu'une cicatrice fine et lisse dans toute son étendue.

Syphilis. — Dans les affections syphilitiques, gommès, ulcères, les applications de substances radioactives n'ont pas été faites systématiquement, attendu que souvent les lésions tertiaires rétrocedent rapidement sous l'influence du traitement mercuriel.

Il n'est pas nécessaire de recourir à un autre mode thérapeutique. La leucoplasie linguale, très fréquente chez les anciens syphilitiques, accompagne souvent la production des néoformations épithéliales. Nous avons eu pour notre part à traiter une tumeur de

cette nature reposant sur une base de leucoplasie. Voir au chapitre « Epithéliomes ».

M. Rehns a fait disparaître en trente minutes d'application sur la langue des leucoplasies tenaces.

Dermatoses non parasitaires ou supposées telles.

Eczéma. — Une première affection dans laquelle le traitement radiothérapique a été institué souvent avec succès, c'est l'*eczéma*. Le traitement consiste surtout en application de rayons X. Dans le cas de substances radioactives nous n'avons pas encore de cas intéressant à signaler. Cependant les applications radiothérapiques ont amélioré dans beaucoup de cas les troubles de la sensibilité nerveuse, les prurits qui se présentent très souvent au cours de cette affection. Ces améliorations constatées grâce aux Röntgen permettraient de croire à une action identique de la part des substances radioactives.

Psoriasis. — Le psoriasis a également fait l'objet de recherches des radiothérapeutes. Les guérisons par les rayons Röntgen sont assez nombreuses aujourd'hui. Le radium également présente à son actif quelques améliorations suivies de guérison. Il serait nécessaire de faire des applications de durée très courte, la tache psoriasique se montrant hypersensible à l'action des radiations. La durée d'application ne doit pas excéder trois minutes ; une minute peut suffire pour obtenir une réaction évidente.

D'après MM. Rehns et Salmon, la quantité de bromure de radium utilisée par eux dans leurs essais

a donné sur la peau saine une réaction visible après cinq minutes.

La plaque psoriasique étant très sensible, une seule séance peut être suffisante et amener la disparition de la lésion au point où on a placé le radium. La réaction curative est limitée exactement aux dimensions de la boîte contenant la substance radioactive, et plus exactement à la grandeur de la rondelle de mica séparant le radium de la peau. Vers le huitième jour qui suit l'application du radium la tache psoriasique prend une couleur vermillon qui contraste nettement avec les taches non traitées dont la teinte est moins vive. Vers la troisième semaine la lésion tend à disparaître; une tache psoriasique est guérie quand la teinte rouge n'est plus visible et quand la squame ne se reproduit plus.

Pendant quelque temps la situation de la tache psoriasique reste marquée par une pigmentation plus ou moins prononcée. Cette pigmentation finit par disparaître à la longue en deux ou six semaines au plus tard ; rien de plus facile en tout cas dans une région de la peau où coexistaient de nombreuses lésions que de distinguer les unes des autres les plaques non traitées et les plaques soumises à l'action du radium. Les unes sont pâlies, à peine indiquée par une teinte brune et sans desquamation; les autres sont rouges, recouvertes d'une croûte épidermique. Les auteurs (Rehns et Salmon) n'ont jamais provoqué de cicatrice blanche, définitive, grâce au temps d'application très court. Ceci est en faveur du radium, plus maniable, plus

réglable pour ainsi dire que les appareils à rayons Röntgen. En cas de lésion discrète, de tache de psoriasis à petits éléments, les appareils sont mieux utilisables. Certains malades étant aussi atteints de lésions très étendues, et à larges éléments nécessitant des séances longues et répétées de radium, les auteurs ont essayé le traitement au moyen de vase-line radioactive, dont la préparation a été indiquée plus haut. Mais dans ces cas les patients n'ont pas bénéficié d'une grande amélioration. En résumé la plaque psoriasique est nettement influencée par une application locale de radium et cette application peut avoir une durée très courte, environ deux à trois minutes pour 30 milligrammes de radium répartis sur une surface de 5 millimètres carrés. La réaction produite reste exactement limitée au point d'application, pour, finalement, amener la disparition de la rougeur et de la desquamation. Tels sont, dans leurs grands traits, les procédés de technique préconisés dans l'emploi du radium appliqué au traitement du psoriasis.

OBSERVATION III

Berthe D..., 22 ans, fleuriste, atteinte de psoriasis à placards disséminés au niveau des deux membres supérieurs et surtout confluents au niveau des avant-bras droits. Les genoux également présentent des deux côtés des plaques psoriasiques. La région interscapulaire est également le siège d'une éruption psoriasique au niveau du coude droit ; des applications de radium sont faites sur ces plaques.

Le 22 novembre 1904 débute le traitement au moyen du radium ; l'avant-bras et le coude droits sont traités par la même substance.

Le 27 novembre 1904 nouvelle application sur la jambe gauche.

Le 11 décembre, de la même année, la réaction se produit sous forme de démangeaisons. Les taches psoriasiques de l'avant-bras sont en voie de disparition. L'exposition n'avait pas dépassé quatre minutes. Les taches de l'avant-bras sont pâles, en voie de disparition ; les taches des bras présentent pour une partie guérie une partie rouge-brun, ecchymotique ; une plaque non traitée est rose, squameuse ; les plaques traitées ne desquament plus. A l'avant-bras gauche, les plaques non traitées présentent une teinte rose et desquament. Les jambes soignées par les pommades au calomel, radioactives, desquament et présentent une teinte rose. Sur le dos sont apparues de nouvelles plaques.

La malade est revue le 18 décembre 1901 ; on constate au niveau du bras droit des vestiges d'irritation produite par le radium. Une partie des plaques semble guérie. L'irritation reste localisée à la tache psoriasique, mais le radium n'a pas touché la peau.

Aux jambes certains endroits traités au calomel (pommade au radium) ne présentent aucune réaction ainsi que d'autres endroits dans des régions identiques mais traités par le radium.

Le 8 janvier 1901 la malade est revue : au niveau de l'avant-bras droit les plaques du coude sont en voie de disparition alors que l'autre bras est resté comme témoin. Les

plaques de ce côté-là sont en pleine activité ; aux jambes la pommade radioactive ne produit aucun effet.

Le 15 janvier application de radium au niveau du genou gauche. On observe dans cette région un certain nombre d'éléments disséminés au voisinage du genou gauche.

Le 5 février la plus grande partie des plaques était en voie de disparition. Elles offraient un aspect pâle.

A la fin du mois de janvier 1905 l'avant-bras gauche présentait à sa face antérieure des plaques guéries. On ne constatait pas d'autres plaques visibles à la face postérieure les plaques de l'avant-bras sont brunes et un peu pâlies, les plaques du coude ne sont pas encore guéries, la face antérieure de l'avant-bras présente une guérison presque complète ; au niveau de la jambe gauche les plaques sont encore visibles, au niveau de la jambe droite également. Au niveau du dos, les applications ayant été faites à la date du 22 janvier, on constate une seule plaque qui commence à pâlir.

Le 5 février au niveau de la jambe droite, on constate un certain nombre de plaques en voie de guérison. Au niveau de la jambe gauche plusieurs plaques sont en voie de disparition, à la même époque, plusieurs plaques de l'avant-bras gauche présentent une guérison complète. A la date du 2 avril, au niveau du dos, on constate un grand nombre de plaques présentant une teinte rouge sombre avec une saillie brune tout autour, de nombreuses taches sont guéries.

Le 30 avril la patiente présentait au niveau du dos un aspect brunâtre, au niveau des plaques une légère cicatrice blanche superficielle ; on ne constate plus de squames, plus d'épaississements ; les plaques peuvent être considérées comme étant guéries. Au niveau du bras droit les plaques

sont entièrement guéries. Au niveau du bras gauche, on constate une légère squame sur une petite plaque traitée. Trois autres plaques non traitées sont en voie de développement normal. Au niveau de la jambe gauche, on constate la persistance de taches nombreuses brunes, pigmentées, ne disparaissant pas par la pression. La jambe droite présente une pigmentation très prononcée, mais une amélioration complète de toutes les plaques. En somme cas favorable, mais présentant quelques difficultés à cause de la pigmentation.

OBSERVATION IV

F..., âgé de 32 ans, présente au niveau du poignet gauche une grande tache de psoriasis ; au niveau de la main droite, à la face dorsale on constate cinq à six plaques de psoriasis. Le malade prétend que son affection est antérieure à six mois. Sa première atteinte est la localisation limitée au niveau des membres supérieurs.

Le 26 février 1905, application sur les différentes plaques, variant de une à deux minutes, de substances radioactives.

Le 5 mars une grande plaque située au niveau du poignet gauche n'a pas subi de changement. Au niveau de la main droite à la face dorsale les cinq à six plaques ayant subi une application de substance d'une durée de deux minutes sont en voie de guérison.

A la main gauche, un certain nombre d'éléments isolés situés à la face dorsale sont également améliorés.

Le même jour trois applications, de cinq minutes chaque, sont faites tout autour de la grande plaque qui n'avait pas subi de variations à la suite du traitement antérieur.

Le 17 mars on constate une amélioration de toutes les plaques, les squames sont en voie de diminution, au niveau de la main droite on constate une amélioration de toutes les plaques. Les plaques traitées sont rouge vermillon, tandis que les autres plaques sont orangées.

Le 16 avril, au niveau de la main gauche, à la face dorsale, trois plaques sont très améliorées, ne présentent ni croûtes, ni squames, avec une teinte plus blanche, par endroits roses, en d'autres régions sans traces de pigments, le sujet traité étant blond ; au niveau de l'avant-bras gauche les plaques traitées à la face antérieure sont très rouges. En somme, seulement sur le dos de la main les plaques ont entièrement disparu.

Le 30 avril, à l'avant-bras gauche au niveau de la grande plaque située dans la région du poignet la peau est blanche, en voie d'amélioration complète. Les autres plaques sont en voie de disparition et contrastent avec les autres plaques non traitées.

Au niveau de l'avant-bras, à la face dorsale du côté gauche on constate encore des plaques visibles. On dirait même que des récidives tendent à se produire sur place.

Le 21 mai, chez le même malade, au niveau de l'avant-bras gauche, certaines plaques traitées ont complètement disparu. Il reste comme stigmaté une tache rouge qui permet de retrouver les plaques existantes auparavant. Sur deux plaques traitées une papule récidivante est apparue récemment. La grande plaque de la région du poignet présente des flots séparés par de la peau blanche paraissant complètement saine. Le traitement est interrompu à ce moment-là, le malade ne s'étant plus présenté, par suite de raisons étran-

gères à sa maladie. En somme dans ces deux cas le radium s'est montré particulièrement efficace, mais il ne s'agit que d'essais demandant à être repris sur une plus grande échelle pour porter un jugement définitif sur cette question. Les cas traités ont paru réagir efficacement aux applications du radium ; mais il faut convenir que c'est un traitement qui ne peut s'appliquer qu'à des cas de psoriasis à éléments isolés ; les placards confluents nécessitant des applications trop prolongées de substances radioactives.

OBSERVATION V

Application de pommade radioactive.

Léon B..., 81 ans, cordonnier.

Le patient présente un psoriasis à éléments suffisamment étendus mais disséminés au niveau des faces dorsales des deux mains, les faces postérieures des avant-bras droit et gauche remontant un peu au-dessus de la région du coude des deux côtés.

16 janvier 1905. — Application de pommade radio-active sur le membre droit, et de pommade au calomel ordinaire sur le membre gauche.

16 janvier. — Nouvelle application opérée dans les mêmes conditions, les placards psoriasiques des deux côtés sont décapés sans qu'il y ait grande différence entre le côté traité par la pommade radioactive et la région soumise à la pommade au calomel simplement.

18 janvier. — Nouvelle application dans des conditions identiques.

22 janvier. — Le malade revu à cette date présente un bon aspect des plaques traitées par les deux pommades diffé-

rentes, sans pouvoir attribuer d'électivité spéciale à la pommade radioactive.

25 janvier. — Nouvelle application des deux pommades différentes, toujours avec les mêmes résultats.

28 janvier. — Les plaques traitées par la pommade radioactive ou la pommade au calomel ne présentent aucune différence (Rehns, Salmon, Lehmann),

En somme la pommade radioactive dans notre cas n'a pas agi autrement que tout corps gras en déterminant le décapage des placards psoriasiques et en calmant l'irritation produite au niveau de ces lésions. Peut-être avec des échantillons plus actifs obtiendrait-on de meilleurs résultats.

Couperose et acné. — Dans la couperose et l'acné le traitement jusqu'à présent n'a pas été appliqué de façon systématique.

OBSERVATION VI

Chez une femme âgée de 30 ans nous avons fait des applications pour un acné confluent du visage. Une application de deux minutes sur un élément situé près de la queue du sourcil droit. Huit jours après on constate une amélioration de l'élément traité qui a pris une teinte rouge. Le 2 avril on constate une transformation presque absolue de l'élément soumis aux applications, et de plus le radium n'a pas augmenté l'infection secondaire qui était assez marquée chez cette malade. L'essai n'a pas été poursuivi. La malade ayant préféré suivre un autre traitement. Dans un cas d'acné couperosique chez un homme âgé de 40 ans souffrant de son affection depuis cinq ans nous fîmes également des applica-

tions très courtes de substances radioactives. Le résultat ne fut pas des plus probants. Huit jours après le malade pressé se soumit à des scarifications. Cependant il y aurait lieu de reprendre des essais sur cette affection de nature vasculaire étant donnés les résultats obtenus dans les tumeurs du même type telles que les *nævi* et les angiomes superficiels.

Action sur les épithéliomes bénins. — La valeur thérapeutique des radiations émises par le radium est incontestable, en ce qui concerne un grand nombre de tumeurs malignes superficielles ; la cellule cancéreuse se montre parfois si sensible à l'influence modificatrice, destructive de ces rayons, que certains observateurs ont parlé d'une action thérapeutique spécifique.

Papillomes, verrues. — Les affections papillomateuses parasitaires ou non parasitaires peuvent également subir une amélioration grâce aux substances radioactives, mais il est à remarquer que dans ces cas les applications doivent être prolongées, les tumeurs papillomateuses étant moins sensibles au rayonnement que les autres néoplasmes.

OBSERVATION VII

Chez une femme âgée de soixante-cinq ans nous eûmes à faire des applications de radium d'une durée de vingt minutes ; il s'agissait d'un papillome développé à la région moyenne du front. La verrue disparut les jours suivants.

En somme dans ces cas, les tissus papillomateux réagis-

sent beaucoup moins aux applications radioactives que les plaques psoriasiques. Alors qu'une durée de cinq minutes suffit à produire une réaction intense pour le psoriasis, une application de vingt minutes et davantage est parfois nécessaire pour produire une action efficace sur les tumeurs papillomateuses.

Molluscum contagiosum. — Ce néoplasme bénin, après des séances répétées, des temps d'application variables, a été nettement influencé.

La tumeur est tombée en masse, comme si son pédicule en sa surface d'insertion se mortifiaient, l'ulcération superficielle sous-jacente s'est rapidement cicatrisée. Du reste pendant la durée de la réaction inflammatoire, qui succède à l'application du radium, pendant une à deux semaines, on pansait la plaie, irritée avec de la pommade au calomel ou de la vaseline boriquée

La cicatrice finale apparaît superficielle, simple, blanchâtre et quelquefois entourée d'une légère pigmentation, non disgracieuse.

Maladies nerveuses. — Dans les cas d'affections nerveuses le radium amène quelques améliorations, bien que l'action du radium soit nulle sur les nerfs périphériques d'après Okada ; nous voulons parler des essais tentés par M. Soupault qui, dans une communication à la Société médicale des hôpitaux, a constaté dans ses observations d'arthrite suraiguë une sédation de la douleur et à la longue sa disparition complète. Parallèlement les phénomènes inflamma-

toires ont rétrocedé ; dans un cas des épanchements considérables se sont résorbés en peu de temps ; dans aucun cas l'auteur n'a constaté de lésion de la peau à la suite d'application. Les seuls incidents à noter ont consisté dans un peu de rougeur avec phénomène de vaso-dilatation, mais jamais ni ecchymose ni vésication. M. Darié a également obtenu une action sédative de la douleur dans différents cas communiqués à l'Académie de médecine. Chez une malade atteinte d'une tumeur de la paupière qui provoquait de grandes souffrances contre lesquelles aucune thérapeutique n'avait produit d'effet, l'auteur appliqua une poudre radioactive qui calma ses douleurs.

MM. Raymond et Zimmern ont constaté également, au cours de publications faites à l'Académie de médecine, les effets analgésiques des applications de radium. C'est particulièrement chez les tabétiques que ces auteurs ont constaté une action profonde sur l'élément douleur. Une série de malades atteints de douleurs variées (douleurs fulgurantes, crises gastriques), ont été rapidement améliorés et soulagés de leurs douleurs au bout de quelques séances.

M. Rehns a fait également des recherches dans ce sens et a signalé le retour de la sensibilité chez des tabétiques. Sur les points exposés aux rayonnements il a constaté la restauration de la sensibilité et des diverses esthésies cutanées (chaleur, piqures, contact). La restauration plus ou moins complète semble exiger la formation sinon d'une eschare, du moins

d'un érythème assez fort, s'étendant sur une zone égale à plusieurs centimètres autour du point d'application qui paraît persister plusieurs mois.

Elle ne diffère que peu de celle qu'on obtient par divers autres procédés (sommation de piqûres, etc.), quoique plus constantes et se maintenant plus longtemps.

Lèpre. — Dans d'autres affections telle que la lèpre caractérisée également par une anesthésie limitée à certaines régions, M. Rehns a constaté le rétablissement des sensibilités. Ses résultats ont été des plus nets au niveau du front très fortement érythémateux, au bout du nez constamment blanchâtre, et la main déformée en griffe froide et cyanosée.

L'effet sur la sensibilité paraît ici avoir un peu devancé l'apparition des lésions radiodermiques, lesquelles à l'inverse de ce qu'on pourrait attendre exigeraient dans l'espèce des doses particulièrement intenses. A ce propos il est bon de noter que même chez des sujets anormaux, et pour des régions identiques, il y a des différences du simple au triple dans la dose de radium. Le rôle de l'idiosyncrasie nié pour les rayons X, Kienbock et Holzknecht, est absolument évident, qu'il s'agisse d'eschare ou d'érythème à divers degrés.

Au congrès des médecins aliénistes et neurologistes de Pau du 1^{er} au 7 août 1904. M. Foveau de Courmelles a rappelé que le radium comme les rayons X et ultra-violets, est un analgésique puissant.

Depuis deux ans, avec des activités de 10.000, en application continue ou fragmentée, l'auteur a constaté l'action sédative sur la douleur, organique ou cancéreuse, nerveuse ou névralgique. La suggestion a été diminuée ou supprimée le plus possible, rien n'étant annoncé aux malades et l'application du radium succédant toujours à d'autres agents médicamenteux ou physiques qui s'étaient montrés impuissants. Certaines névralgies faciales bien étudiées, bien examinées électriquement, ont cédé plus ou moins rapidement, certaines avaient déjà été opérées (élongation ou section des nerfs) sans succès ; de même une névralgie sciatique, les douleurs en ceinture de deux ataxiques ont cédé pour un malade aux rayons X, pour l'autre au radium.

Les applications avec de faibles radioactivités du radium, en tube, pommades, certaines argiles naturelles, etc., étant pratiquées et peu intenses, il y a là un puissant analgésique à appliquer couramment en neurologie.

Goitre exophtalmique. — Dans d'autres affections, telles que le goitre exophtalmique, des essais ont été tentés. Robert Abbe a fait dans un cas l'essai du radium. Il s'agissait d'une femme de 31 ans, ayant toujours joui d'une santé parfaite, dont l'affection remontait à un an et demi, la tumeur thyroïdienne comprimant le larynx. On constatait également de l'exophtalmie, du tremblement musculaire et de l'accélération du pouls. Encouragé par les bons effets observés sur un sarcome à cellules géantes, à l'inté-

rieur duquel il avait introduit un tube de radium, Abbe fit une petite incision et inséra sous la peau un tube stérilisé, contenant 10 centigrammes de radium d'activité 300.000. On l'y laissa vingt-quatre heures ; la plaie guérit et se cicatrisa rapidement. La malade fut fort améliorée et raconta qu'après un mois la glande avait diminué de volume. La glande se maintint à une hypertrophie médiocre, d'après les photographies prises huit mois après le traitement.

Paralysie faciale. — M. Darier a obtenu également des améliorations dans des cas de paralysie faciale. Il a fait des applications de radium dans des paralysies faciales d'origine récente, et a obtenu la guérison de l'affection dans l'espace de peu de jours. Le même procédé, employé dans des cas de paralysie faciale ancienne, a donné à l'auteur de bons résultats. M. Darier cite encore deux cas de névrose convulsive, dans laquelle les attaques se répétaient tous les jours chez un des sujets ; et trois et quatre fois par semaine chez l'autre malade. Les attaques ont disparu par application, sur les tempes, d'une capsule contenant un sel de radium. Le même auteur n'a pas obtenu d'amélioration dans un cas d'hémorragie intra-oculaire. Mais chez cette même malade présentant également des crises de nerfs trois à quatre fois par semaine, les crises nerveuses disparurent complètement à la suite des applications de radium.

Traitement des nævi. — Dans les affections vasculaires, le radium également semble avoir donné la

preuve de son activité. Dans des cas de *nævi*, des essais tentés ont été favorables, le radium ayant une action élective sur les vaisseaux. Hartigan (*British Journal of Dermatologie*) a relaté l'observation d'une jeune femme défigurée par un vaste *nævus* de la joue. Il employa deux échantillons de bromure de radium pur, chacun de 10 milligrammes, qui furent appliqués en neuf mois, en trente-neuf séances d'une demi-heure à une heure. Il fut très satisfait des résultats obtenus. M. Rehns a réussi également dans un cas de *nævus maternus* du bras, large comme une pièce de 5 francs, en appliquant 10 milligrammes de bromure de radium pur, répartis sur un demi-centimètre environ pendant une heure sur chaque point. Il y eut eschare au bout de trois semaines, et la plaie guérit très rapidement, sans autre traitement que des applications de vaseline boriquée, et laissa une très belle cicatrice. Eckstein a signalé le cas d'un enfant de cinq mois et demi, atteint de téléangiectasie congénitale du dos de la main droite. Sur chaque point l'application dura huit mois, la petite boîte contenant la substance radioactive était maintenue sur la peau de façon à la comprimer, l'ischémie ainsi réalisée devant, dans la pensée de l'auteur, favoriser l'action des rayons sur les vaisseaux vides de sang. Sur les points irradiés les vaisseaux ont complètement disparu et sont remplacés par une cicatrice superficielle blanche et lisse. Dans trois autres cas les résultats furent identiques. Spessmann également a obtenu des actions efficaces dans des cas de *nævus*.

CHAPITRE III

Le radium dans les affections cancéreuses.

La première affection dans laquelle le radium a été essayé avec des résultats plutôt encourageants est l'épithélioma. Ce sont surtout les épithéliomas de la peau qui ont servi aux tentatives des thérapeutes.

Action sur les épithéliomes. — Le radium permet d'obtenir la guérison des tumeurs épithéliales bénignes. Cette action thérapeutique est banale ; l'on ne peut affirmer qu'elle est élective, spécifique, pour certaines cellules, certaines variétés de tumeurs.

La sensibilité maxima au radium s'observe avec les cellules épithéliales jeunes, dans les tumeurs malignes par exemple.

L'action du radium est moins rapide dans les cas de cellules cornées. Elle est moins facile encore s'il s'agit de molluscum graisseux, de nævi pigmentaires, de tumeurs congénitales...

L'application prolongée est plus indispensable pour les tumeurs cornées, kératinisées, relativement peu sensibles au radium, que pour les épithéliomes cancéreux.

Sous l'influence des substances radioactives on peut obtenir la disparition de véritables tumeurs cancéreuses.

L'action du radium semble obéir à des lois toutes particulières : pendant deux semaines, la tumeur reste stationnaire, puis le néoplasme diminue progressivement sans phénomènes de sphacèle, comme si la tumeur se rétractait sur elle-même.

Il y a donc beaucoup d'inconnu dans la question de l'emploi du radium en thérapeutique.

Quelques mots sur la classification des épithéliomes de la peau empruntés en grande partie à la classification présentée par M. Darier au X^e Congrès international de Dermatologie. L'épithéliome de la peau est une tumeur due à une prolifération atypique de l'épiderme ou de ses annexes. Les épithéliomes peuvent se ranger en quatre classes :

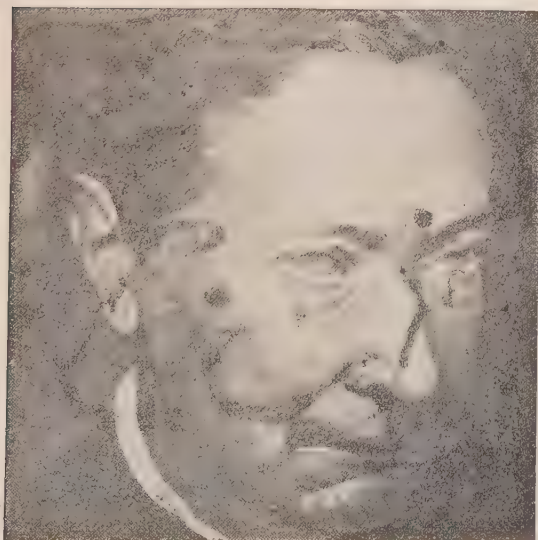
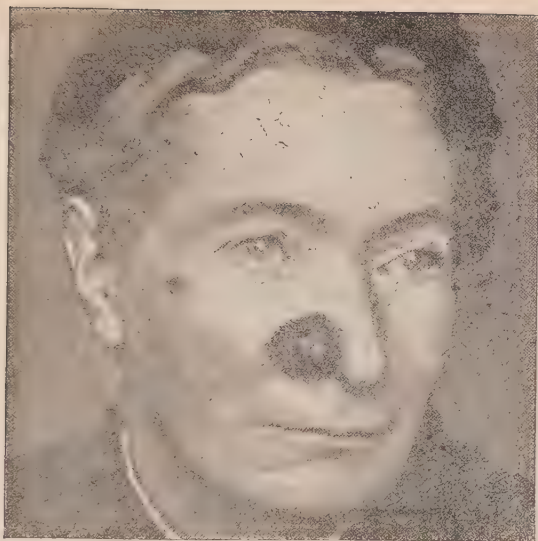
1^o Epithéliomes dont les éléments subissent l'évolution épidermique et souvent la kératinisation. Les amas néoplasiques disposés en lobules comprennent des cellules de la couche génératrice ou banale, mais surtout des éléments malpighiens. Epithéliomes spino-cellulaires (épithéliome pavimenteux lobulé-corné, épithéliome malpighien, épithéliome adulte). Cette classe se subdivise en deux types :

a) Type superficiel et végétant : épithélioma papillaire. Dans une variété α , des productions cornées épaisses surmontent les végétations et pénètrent dans les bourgeons ; épithéliome papillaire corné, papillome corné qui se rencontre dans n'importe

quelle région du corps. Dans l'autre variété β , végétation rosée; épithéliome papillaire nu, papillome épithélial simple;

b) Type profond, plongeant, infectant, malin; épithéliome cancéreux. Synonyme: carcinome spino-cellulaire. Les amas néoplasiques végètent en profondeur, envahissent les tissus. Ulcération précoce, irrégulière, saignant facilement, surmontant un néoplasme dur. Début avec fissure, une érosion, une élévation cornée à base indurée. Accroissement rapide, marche envahissante, engorgement ganglionnaire précoce, récurrence fréquente. Siège de préférence: lèvres, langue, anus.

2° Epithéliome dont les éléments ne subissent pas l'évolution épidermique et la kératinisation. Epithéliome baso-cellulaire: épithéliome pavimenteux tubulé, épithéliome plat, épithéliome superficiel, ulcus rodent, endothéliomes. Au point de vue clinique, ces épithéliomes occupent les deux tiers supérieurs de la face sur les personnes âgées. Au début se produit une petite élévation, un simple bouton rosé, gris jaunâtre ou de couleur normale, qui persiste pendant des années, se recouvre habituellement d'une squame ou d'une croûte, laquelle parfois surmonte une ulcération peu profonde, plane, granuleuse, peu saignante. Après une durée longue la tumeur se met à s'étendre, se creuse en ulcère, envahit lentement le voisinage, entamant le cartilage et les os, provoquant d'énormes et horribles destructions, l'engorgement ganglionnaire est tardif ou manque le



Journal, « Le Radium », 15 juillet 1905.

plus souvent ; la récurrence est fréquente, sauf après ablation très large, et se fait souvent à longue échéance.

En dehors de la forme typique que l'on vient de citer existent deux formes que l'on peut rattacher à l'épithéliome baso-cellulaire.

a) Epithéliome adénoïde, les uns siègent sur le plastron sternal : épithéliome hydradénoïde ; les autres siègent dans la gouttière nasogénienne : épithéliome stéatadénoïde.

b) Cylindrome.

3° Epithéliomes nævo-cellulaires (verruque molle) :

a) bénins ; b) malins ; c) métastatiques.

Telle est la classification la plus récente des épithéliomes cutanés. Le traitement radiothérapique s'adressant surtout aux affections de cette nature situées à la superficie des tissus, nous avons cru qu'il était bon d'en rappeler rapidement les différentes catégories.

Action du radium sur les tissus cancéreux. — Il sera utile également de rendre compte en quelques mots des effets des substances radioactives au cours des processus de guérison des tumeurs superficielles. A ce sujet nous rappellerons les expériences d'Apolant et de Cramer, effectuées sur des souris auxquelles on avait inoculé le cancer des souris et chez lesquelles le traitement radiothérapique fut mis en œuvre. Le cancer des souris est assez semblable au carcinome humain. Cramer a étudié les modi-

fications de cette tumeur sous l'influence du rayonnement.

Il a sacrifié les divers animaux à des temps variables après l'exposition et a examiné au point de vue histologique les tissus en voie de dégénérescence.

Ces points principaux résultant de l'examen des tumeurs ont consisté d'abord dans une prolifération marquée du tissu conjonctif, qui fut observée après sept à dix jours d'exposition. Dans le cas de douze à quatorze jours d'exposition, on observe la vacuolisation des cellules parenchymateuses, suivie de la mort de ces cellules. La disparition des cellules se fait grâce à l'intervention du sang et aux phénomènes de diapédèse. A ces phases primitives on observe également la formation rapide de nouveaux capillaires dans les interstices du tissu conjonctif. L'auteur a de plus constaté une différence marquée dans l'action produite sur les tumeurs soit par le radium solide, soit par une solution d'émanation. Les solutions produisent de l'engorgement des vaisseaux et des réactions plus diffuses dans toute la tumeur. Cependant, dans les tumeurs traitées par le radium solide, la localisation de la réaction ne correspond pas exactement à la surface exposée au radium, et les tumeurs examinées dès les quatre premiers jours consécutifs à l'application ne présentent pas de prolifération très marquée des tissus conjonctifs. Par contre, on rencontre du sang extravasé. Il se produit très souvent une hémorragie. On a essayé de pro-

duire une hémorragie dans les tumeurs par d'autres moyens, et les résultats ont démontré qu'à l'endroit où les parties centrales des lobules sont nécrosées il y avait accumulation plus grande des globules rouges, et qu'il se produisait très souvent une hémorragie entre la surface des lobules et le stroma. L'auteur a également recherché dans ses essais si la rate et les ganglions lymphatiques subissaient des altérations après les expositions aux rayons de Röntgen ou aux radiations de substances radioactives. Heinecke, dans ses observations, avait montré que ces rayons avaient un effet général sur le système lymphatique et que la réaction était indépendante du siège d'application. L'abdomen de huit souris ayant une tumeur du dos fut exposé au radium.

Dans aucun cas il n'y eut ni arrêt ni diminution de la néoplasie. Donc l'effet sur les tumeurs n'était pas dû à une action générale sur le système circulatoire. Il est difficile, au cours des examens pratiqués à différentes périodes d'exposition, de reconnaître les phases primitives de la réaction au radium. Les modifications subies par les tumeurs à différents stades de leur exposition sont comparables. Sur 3.000 tumeurs observées, l'auteur n'a constaté, au delà de quatorze jours de croissance, que dans un cas seulement une diminution marquée dans les dimensions de la néoplasie d'une façon indubitable. L'auteur pense également que l'hémorragie est une condition préliminaire dans tous les processus de guérison. L'hypothèse que le radium exerce une action élective sur le paren-

chyme devient improbable par la similitude de son action avec les processus spontanés. Le protoplasma des cellules de la tumeur a toujours paru plus facilement attaqué que le noyau. On n'obtient jamais de dégénérescence graisseuse, et les tissus de la tumeur sont envahis par du tissu conjonctif qui subsiste indéfiniment à la place de la tumeur. Apolant n'a pu obtenir l'expulsion de ces masses, gênantes pour les animaux puisqu'elles atteignaient les dimensions d'une cerise ou d'une châtaigne, qu'en provoquant par une irradiation prolongée une ulcération de la peau.

La présence des tissus conjonctifs est également confirmée par des recherches antérieures de Perthes, qui a étudié un certain nombre de carcinomes traités par la radiothérapie. Il a constaté la fusion des cellules cancéreuses en une masse protoplasmique uniforme, à contours irréguliers, pendant que leurs noyaux se colorent de moins en moins bien. Bientôt apparaissent des leucocytes et des cellules conjonctives qui pénètrent dans la masse homogène et se faufilent entre les cellules cancéreuses encore conservées. Plus tard encore, le carcinome apparaît comme cloisonné par un tissu conjonctif fortement infiltré de petites cellules, et emprisonnant pour ainsi dire dans ses mailles, tantôt des fragments entiers de néoplasme, tantôt des cellules cancéreuses isolées, en voie de dégénérescence. En dernier lieu le processus aboutit à la disparition complète des éléments caractéristiques du cancer.

Nous allons passer en revue les différentes obser-

vations se rapportant au traitement du cancer cutané par le radium.

OBSERVATION I

M^{me} G... Victorine, 68 ans, atteinte d'épithélioma occupant la partie moyenne de la région naso-maxillaire droite. La tumeur est surélevée de 2 à 3 millimètres. Ses dimensions sont celles d'une grosse pièce de 5 francs. Une partie plus épaisse occupe la moitié externe de la tumeur. L'apparence est celle d'un gros champignon bourgeonnant, avec tendance aux hémorragies. Le début de la tumeur date de 1902. A cette époque la malade prétend avoir observé l'apparition d'un « bouton » qui n'a fait qu'augmenter depuis ce moment.

Examen histologique de la tumeur de l'aile du nez. — Infiltration profonde des tissus dermiques par des bourgeons de cellules épithéliales ; ce sont de longs prolongements, partant perpendiculairement de la surface épidermique. Il s'agit d'un épithéliome d'origine épidermique. L'examen pratiqué avant les applications de radium, montre un certain nombre de cellules épithéliales en voie de karyokinèse.

Le 24 janvier 1905, la malade présentait l'aspect extérieurement décrit, et au niveau de la région sous-maxillaire droite on constatait un petit ganglion indolore, roulant facilement sous le doigt. Une application est faite avec une boîte contenant 30 milligrammes de bromure de radium, directement sur la tumeur. La petite boîte contenant la substance radioactive est appliquée au niveau du bord inférieur pendant une durée de trente minutes ; au niveau du

bord supérieur et au niveau du bord externe, pendant trente minutes également.

Le 26 janvier, les applications sont continuées. Quatre applications de trente minutes chacune sont faites sur le pourtour de la tumeur.

Le 31 janvier, la tumeur présente une tendance à se détacher sur les bords. La malade se plaint également d'avoir senti des douleurs assez vives au niveau du point d'application. Quatre nouvelles applications sont faites, chacune pendant trente minutes, sur le pourtour de la tumeur. La plaie est un peu saignante.

Le 5 février, la malade est revue. On constate un érythème assez étendu tout autour de la région traitée. La malade présente des troubles de sensibilité consistant en démangeaisons la nuit et en une sensation de chaleur continue. La tumeur n'est pas adhérente sur toute sa périphérie. En un point, elle semble se continuer par un pédicule de plain-pied avec la narine.

Le 7 février, quatre nouvelles séances de trente minutes chaque sont pratiquées sur le pourtour de la tumeur. On constate la persistance de l'érythème diffus au pourtour de la plaie. Le saignotement est assez intense, la tumeur présente également un suintement continu. La malade accuse quelques élancements au niveau du point traité. Le 19 du même mois, la tumeur régresse dans toutes ses dimensions, surtout dans son épaisseur ; la rougeur périphérique persiste ; il apparaît quelques vésicules impétigineuses, probablement dues à une légère infection secondaire surajoutée. Le 26 février, un ganglion situé au-devant du masséter, qui était apparent avant le traitement, commence à grossir. La tumeur

diminue nettement dans toutes ses dimensions, la rougeur également, sans qu'on observe de démangeaison. L'infection secondaire elle-même n'est plus visible. On aperçoit la peau située sur le rebord de la narine commencer à recouvrir l'espace précédemment occupé par la tumeur. Le 5 mars, la tumeur diminué encore. Le 9 mars, nouvelles séances de deux heures. Le 12 mars, la diminution continue, la peau saine commence à recouvrir la tumeur en gagnant la plaie par les bords. Le 21 mars, nouvelle séance de trois heures. Le 26, l'amélioration persiste, la tumeur diminue encore, et tend à se cicatriser superficiellement. Le 30 mars, l'affaissement de la tumeur continue, le ganglion situé au-devant du masséter droit persiste toujours, bien que paraissant en légère décroissance. Les ganglions persistent également au niveau de la région sous-maxillaire droite. Le 2 avril la tumeur s'affaisse de plus en plus. Une croûte rouge, creuse occupe la place de la tumeur, qui a pris une teinte violacée. Le fond de la tumeur, la peau enlevée, présente une teinte grise, lisse, bourgeonnante. Le 7 mai, il persiste encore une croûte jaune au niveau de la plaie sous laquelle il existe un peu de pus. Les tissus d'alentour et de la base même de l'ancienne tumeur sont souples sans induration. Il persiste encore une teinte blafarde de la plaie en voie de cicatrisation totale. Les ganglions massétéris restent volumineux, ainsi que les ganglions de la région sous-maxillaire. Le 15 mai, la tumeur a totalement disparu. En somme, résultat appréciable, étant donné l'âge de la malade, le peu d'empressement mis par celle-ci à subir une intervention quelconque, et la mauvaise nature de la tumeur.

La guérison s'est maintenue jusqu'à ces temps derniers. A

la date du 15 octobre aucune récédive ne s'était déclarée (Rehns, Salmon, Lehmann).

OBSERVATION II

Homme de 72 ans, atteint d'un épithéliome de la commissure labiale, mesurant 4 millimètres environ et reposant sur une plaque de leucoplasie, le malade a eu autrefois la syphilis. Deux séances de bromure de radium en application directe sur la tumeur amènent sa résorption (Rehns, Salmon, Lehmann).

OBSERVATION III

Chez une femme âgée de 70 ans, présentant une corne épithéliale du front dont l'origine remontait à plusieurs années on pratique pendant vingt minutes l'application, sur la tumeur, de bromure de radium. Huit jours après, la corne était tombée et la base épithéliale sur laquelle elle reposait avait également disparu (Rehns, Salmon, Lehmann).

OBSERVATION IV

Il s'agit d'un malade de 52 ans, présentant une tumeur de nature épithéliomateuse située à la base de la langue. Quelques ganglions roulant sous le doigt sont perceptibles au niveau des régions sous-maxillaires. Une application du radium est faite au contact de la tumeur : une brûlure se produit qui nécessite l'interruption du traitement. Le malade n'a pu être suivi ultérieurement, une opération chirurgicale ayant été faite sur la tumeur peu de temps après (Rehns, Salmon, Lehmann).

M. Valude a également obtenu des résultats encourageants dans un cas de cancroïde développé aux dépens de la région orbitaire.

Il s'agissait d'une malade de 55 ans, chez laquelle différents traitements caustiques et l'ablation chirurgicale étant restés sans autres résultats qu'une nouvelle récurrence. Il y avait une ulcération ovale, siégeant à la partie externe de l'aile du nez, et mesurant 2 centimètres sur 5 millimètres. L'application du radium est faite le 22 avril 1904 pendant une heure un quart sur les différents points de la tumeur. Le 2 mai trois nouvelles applications de dix minutes. Le 8 mai, la plaie est d'un bel aspect, très profonde. Une application de radium est faite pendant dix minutes. La malade présente également à ce moment des douleurs qui l'empêchent de dormir la nuit et qui deviennent intolérables à certains moments. Sur ces entrefaites, la malade sort au mois d'août. Elle est revue en octobre, toujours dans le même état, et à ce moment son état général était des plus mauvais.

Dans un autre cas d'épithélioma palpébro-conjonctival récidivant, des applications de radium amenèrent une amélioration.

OBSERVATION V

Chez un homme atteint d'un cancroïde de la lèvre. La guérison survint après huit séances d'application d'une boîte métallique à rondelle de mica contenant 30 milligrammes de bromure de radium. La durée du traitement a été de soixante-dix jours. Le résultat final s'est montré remarquable à tous les points de vue. La cicatrice, très peu appa-

rente, indiquait à peine la trace de la tumeur sur la lèvre non déprimée. Chez ce malade, il s'agissait bien d'un épithélioma. Avant le traitement radiothérapique, il existait un ganglion sous-maxillaire qui ne disparut pas sous l'influence du radium (Rehns, Salmon, Lehmann).

MM. Pozzi et Zimmern ont également cité un cas d'amélioration dans un épithélioma de la face chez une malade qui avait subi une réfection autoplastique du nez pour tumeur néoplasique de cet organe. La récédive s'était produite, elle fut soumise à des séances de radiothérapie dont M. le Professeur Curie voulut bien prendre la direction. Après trois séances de dix minutes chacune, on put constater un aspect grave, velvétique de la lésion, et comme une tendance à la réparation. Cette zone paraissant très douloureuse à la pression, au frôlement, était devenue insensible. Un accident survenu au tube empêcha de poursuivre l'essai commencé. Le traitement fut repris un peu plus tard. Les séances furent faites de plus longue durée. La réparation ne fut pas très active. Au contraire la destruction parut se faire plus rapidement, les douleurs spontanées se montrèrent plus vives. L'état général parut commencer à décliner. Le traitement fut alors suspendu. Depuis lors l'état général de la malade s'est amélioré, les douleurs se sont calmées; le néoplasme paraît s'être arrêté pour le moment dans son extension. Les premières séances (courtes) semblent avoir produit un effet plutôt

favorable, tandis que les séances longues paraissent avoir précipité la marche en avant de l'ulcus.

Repmann, dans un cas d'ulcération de l'angle interne de l'œil droit, d'origine cancéreuxé, appliqua du bromure de radium placé dans une boîte en ébonite à couvercle de mica. Au début les séances étaient hebdomadaires. Plus tard elles furent répétées deux fois, puis trois fois par semaine. L'ulcération qui pendant cinq années s'était montrée tout à fait rebelle à tous les traitements, finit par guérir complètement.

Krylor, de Saint-Petersbourg, soumit au radium un ulcus rodens de l'angle interne de l'œil, rebelle pendant plus de trois ans à tout traitement. La première séance fut d'une heure de durée ; la deuxième et la troisième, à cinq jours d'intervalle, furent de trois quarts d'heure : l'effet thérapeutique s'est manifesté dès la première séance. Les bourgeons charnus, de pâles qu'ils étaient, étaient devenus framboisés.

Le lendemain l'ulcère était couvert d'une membrane qui était tombée après quatre jours. Les bords de l'ulcère étaient entourés d'une cicatrice mince. Après la troisième séance l'ulcère était à moitié cicatrisé.

Nous devons également citer les essais de Brauns-teïn qui employait une eau d'émanation en injection parenchymateuse dans les tumeurs.

Dans les cas où l'injection était impossible, il se servit du bismuth rendu radioactif pour saupoudrer la tumeur. Dans des cas de néoplasmes du larynx.

de l'œsophage et de l'estomac, chez huit cancéreux, les tumeurs ont diminué de volume ; et chez un malade le néoplasme gros comme un œuf de pigeon se liquéfia. La peau de la tumeur resta intacte. D'après London et Goldberg, l'émanation sur la peau est identique à la radiation directe.

L'émanation dissout les leucocytes et les gonococcus. Les injections parenchymateuses d'eau et d'émanation agissent dans la profondeur des tumeurs. L'émanation n'a pas d'influence nocive sur les tissus sains ; pas d'ulcération de la peau, pas de difficulté dans les cas de cancer du larynx, œsophage, estomac, inaccessibles au radium.

Heineke a traité un cas très douloureux et incurable d'ulcère cancéreux de l'oreille s'étendant depuis deux ans et rongant le bord supérieur. Les résultats furent satisfaisants : une cicatrice à peu près parfaite fut obtenue chez ce malade. Ce cas particulier est intéressant en ce sens qu'il fut combiné au traitement par les rayons X ; une partie de la tumeur était exposée au radium et l'autre aux rayons Röntgen.

La guérison fut rapide dans les deux méthodes. A la sixième application le radium était en tête par ses effets. Non seulement sur les tumeurs superficielles, mais encore dans des tumeurs profondes, le radium a donné des résultats. Son emploi au traitement des tumeurs profondes est facilité par l'avantage qu'on éprouve à le transporter dans les différentes cavités.

Exner a traité au moyen d'un tube de radium six

cas de rétrécissements carcinomateux de l'œsophage en introduisant le tube au moyen d'une sonde. Dans cinq cas il a obtenu une dilatation suffisante et persistante.

Einhorn, de New-York, a eu de son côté l'idée d'appliquer un traitement identique chez quelques sujets atteints de rétrécissement cancéreux de l'œsophage. Sur six malades il a obtenu, comme Exner, une dilatation marquée dont il a pu se rendre compte aisément au moyen de la sonde œsophagienne et aussi par le fait de la déglutition devenue plus facile.

Sur trois autres patients l'amélioration constatée fut nulle ; il avait été impossible de les traiter de façon méthodique et prolongée. Il est à noter qu'il n'y a jamais eu de déchirure de l'organe, accident qui s'est produit maintes fois dans la dilatation par l'électrolyse.

Dans le *cancer du col et du corps de l'utérus* les essais ont été faits par MM. Pozzi et Zimmern : il s'agissait d'un cancer végétant du col et du corps de l'utérus, prolabé dans le vagin. Chez cette malade les auteurs n'ont pas noté de modification appréciable.

Trachôme. — Le radium a également été employé dans une affection de durée assez longue : la conjonctivite granuleuse. C'est Cohn de Breslau, qui, après les essais de Lassone et d'autres auteurs démontrant l'action favorable du radium sur les diverses tumeurs, eut l'idée de faire des applications sur les granulations conjonctivales, pensant qu'elles pour-

raient être considérablement améliorées. Le sel de radium pur était contenu dans un tube de 3 centimètres de long et large de 2 millimètres. Les granulations du trachôme et du catarrhe folliculaire étaient touchées les unes après les autres avec l'extrémité du tube aussi bien à la paupière supérieure qu'à la paupière inférieure, et cela, tous les jours, pendant dix à quinze minutes. Ces granulations disparaissent avec une rapidité surprenante alors qu'elles avaient été traitées pendant des mois avec des médicaments douloureux. L'auteur ne rapporte que trois cas n'ayant eu que très peu de granuleux à soigner, sachant aussi qu'il ne peut tirer de ce traitement des conclusions générales. Ces cas ont guéri si vite, sans la moindre douleur et sans aucune complication du côté des paupières ni de l'acuité visuelle, qu'il y aurait lieu de recommander cette méthode dans les services où se trouvent beaucoup de trachomateux à soigner. Le radium devrait être essayé d'une manière locale, particulièrement légère.

CONCLUSIONS

Le radium comparé aux rayons Röntgen présente des indications thérapeutiques un peu différentes, et d'autre part les substances radioactives sont d'un emploi plus pratique. On a obtenu des succès incontestables, dans certaines variétés de *tumeurs bénignes de la peau et même dans de véritables épithéliomes, dans certaines affections cutanées* (dans le lupus), *dans quelques maladies nerveuses* (névralgies, paralysies, lèpre), *dans les troubles de la sensibilité* (tabes etc.).

1) *Pour le malade* : le radium présente les avantages d'une substance très active ; *indolore et pour ainsi dire d'une innocuité absolue*. Les cicatrices obtenues dans les cas de cancer sont *parfaites* ; la peau repousse normale à la place occupée par l'ancienne tumeur, en sorte qu'il est parfois difficile de retrouver le siège de la néoplasie ancienne. Contre les petites tumeurs, les verrues, les *molluscum contagiosum* les cancroïdes, l'épithélioma perlé, la boîte de radium constitue le traitement de choix. Il serait désirable d'abréger la durée du traitement : peut-être la solution serait donnée par l'emploi d'une dose de radium d'une activité plus grande. La proportionnalité entre la puissance radioactive du sel employé et la rapidité de la guérison semblerait évidente *a priori*. Enfin, *dans la cure des cancers siégeant dans les cavités naturelles et sur des muqueuses*, le radium paraît devoir l'emporter comme procédé aisément utilisable sur les appareils à rayons Röntgen.

2) *Pour le médecin* l'utilisation du radium est à la portée de tout praticien sans avoir à se préoccuper de la nature et de l'intensité du courant électrique, de l'état hygrométrique de l'atmosphère, contrairement aux rayons Röntgen. *Dans le cancer nous n'avions pas à craindre la radiodermite ; nous n'utilisâmes pour ainsi dire aucun moyen de mesure.* Cependant nous avons à *fixer le temps des poses et les points d'application par les boîtes de radium.* Et, si simple se présente cette méthode thérapeutique, si peu nocive, que nous confions la boîte de radium au malade qui, devant une glace, surveillait le maintien de l'appareil.

Dans les petites villes, les campagnes, où les rayons Röntgen sont difficilement utilisables ou très coûteux ; où les cancroïdes si sensibles à ces radiations ne sont pas une rareté, où les médecins hésitent devant les responsabilités des interventions sanglantes, le radium, substance presque inusable, devrait pouvoir être prêté à ces médecins pour le bien de leurs malades. Devant la facilité d'emploi et l'efficacité des substances radioactives, on doit regretter que le radium, par sa rareté et son prix élevé, ne rentre pas dans la pratique médicale courante.

Vu : le Président de la thèse,

GAUCHER

Vu : le Doyen,

DEBOVE

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

LIARD

BIBLIOGRAPHIE

- ALLEN. — The value of radiotherapy in cutaneous and other cancers. *Journal of cutaneous Diseases*, vol. 21, 1903, p. 75.
- APOLANT. — Ueber die Einwirkung der Radiumstrahlen auf das Karzinom der Mause. *Deutsche med. Woch.*, 1904, p. 455.
- Ueber die Rückbildung der Mausekarzinome unter dem Einfluss der Radiumstrahlen. *Ibid.*, p. 1126.
- BAERMANN U LINSE. — Ueber die locale und allgemeine Wirkung der Röntgenstrahlen. *Munchener med. woch.*, 1904, p. 994.
- VON BAEYER. — Ueber die physiologische Wirkung der Becquerelstrahlen. *Zeitschrift für allg. Physiologie*, vol. 4, 1904, p. 79.
- BÉCLÈRE. — Un cas d'épithélioma et de sarcome guéris par la radiothérapie. *Bulletin et. Mém. Soc. méd. hôpitaux*, 1904, 10 juin.
- BLAVEL. — Experimentelle Untersuchungen ueber Radiumwirkungen. *Beitrage zur Klinischen Chirurgie*, vol. 45, 1905, p. 141.

- BOHN. — Influence des rayons du radium sur les animaux en voie de croissance. Comptes rendus, t. 136, 1903, p. 1012.
- Influence des rayons du radium sur les œufs vierges et fécondés. *Ibid.*, p. 1085.
- Action des rayons du radium sur les téguments. Société de Biol., vol. 55, 1903, p. 1442.
- A propos de l'action toxique de l'émanation du radium. *Ibid.*, p. 1055.
- BRAUNSTEIN. — Ueber der Wirkung der Radiumemanation auf bösartige Tumoren, Therapie d. Gegenwart, 1904, p. 142.
- CASPARI. — Berlin, Klin. Woch. 1903, p. 786.
- DANYOZ. — De l'action pathogène des rayons et des émanations émis par le radium sur différents tissus et différents organismes. Comptes rendus, t. 136, 1903, p. 461.
- EXNER. — Sitzungsber d. K. K. Akad. Wien, vol. 112; Abt. III, 1903, p. 305.
- EXNER U HOLZKNECHT. — *Ibid.*, p. 161.
- EXNER. — Ueber die Behandlung von OEsophagus Karzinom mit Radiumstrahlen. Wiener Klin. Woch. 1904, p. 96.
- Ueber die art. der Rückbildung von Karzinommetastasen unter der Einwirkung. der Radiumstrahlen. *Ibid.*, p. 181.
- Ueber die bisherigen Dauerresultate nach Radiumbehandlung von Karzinomen. Deutsch. Zeits f. Chirurgie, vol. 75, 1905, p. 379.

- EXNER U ZDAREK. — Zur Kenntnis der biologischen Wirksamkeit der Cholins. Wiener Klin. Woch., 1905, n° 4.
- GASSMANN. — Zur Histologie der Röntgenulcera. Fortschritte auf d. Gebiet, der Röntgenstrahlen., vol. 2.
- GOLDBERG. — Zur Lehre von der physiologischen Wirkung der Becquerelstrahlen. Dissertation, Saint-Petersburg, 1904.
- GREEN. — A note on the action of radium on micro-organisms. Proceedings Royal Society, vol. 73, 1904, p. 375.
- HALKIN. — Ueber den Einfluss der Becquerelstrahlen auf die Haut. Archiv. für Dermatol. u. Syphilis, vol. 65, 1903, p. 201.
- HEINEKE. — Ueber die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf innere Organe. Mitth. a. d. Grenzgebiet. d. Med. u. Chirurg., vol. 14, 1904, p. 21.
- Zur Kenntnis der Wirkung der Radiumstrahlen auf tierische Gewebe. Münch. Med. Woch., 1904, p. 1382.
- HENRY et MAYER. — Action des radiations du radium sur les ferments solubles. Soc. de biol., vol. 56, 1904, p. 230.
- LONDON. — Ueber die physiologischen Wirkungen der Emanation des Radiums. Centralbl. für Physiol., vol. 18, 1904, p. 286.
- MACINTYRE. — Radium and its therapeutic effects. British med. Journal, 1903, II, p. 1524.
- MIKULICZ U. FITTIG. — Ueber einen mit Röntgenstrahlen behandelten Fall von Brustdrüsenkrebs. Beitr. z. Klin. Chir., vol. 37, 1903, p. 676.

- MORTON. — Treatment by Röntgen and Radium rays. British med. Journal, 1904, I, p. 941.
- NEUBERG. — Die Wirkungsweise des Radiums bei Karzinom. Zeitschr. f. Krebsforschung, vol. 2, 1904, p. 171.
- OBERSTEINER. — Die Wirkungen der Radiumbestrahlung auf das Nervensystem. Wiener Klin. Woch., 1904, p. 1049.
- OKADA. — Arbeiten aus dem neurologischen Institut in Wien, vol. 12 (quoted from Obersteiner).
- ORTH. — Ueber Heilungsvorgänge an Epitheliomen. Zeitschr. f. Krebsforschung, vol. 1, 1903-1904, p. 405.
- PERTHES. — Ueber den Einfluss der Röntgenstrahlen auf epitheliale Gewebe, insbesondere auf das Karzinom. Archiv. f. Klin. chirurg., vol. 71, 1905, p. 455.
- Versuche ueber den Einfluss der Röntgenstrahlen und radiumstrahlen auf die Zellteilung. Deutsche med. Woch., 1904, p. 632.
- PLIMMER. — On the treatment of cancer with radium bromide. Lancet, 1904, I, p. .
- REHNS. — Sur quelques actions du radium. Soc. de biol., vol. 57, 1904, p. 313.
- REHNS et SALMON. — Action du radium sur les épithéliomes bénins. Ibidem, p. 216.
- RIBBERT. — Ueber das Gefässsystem und die Heilbarkeit der Geschwulste. Deutsch. med. Woch., 1904.
- SCHAPER. — Experimentelle Untersuchungen ueber die Wirkung des Radiums auf embryonale und regenerative Entwicklungsverläufe, Deutsch. med. Woch., 1904, p. 1434.

SCHMIDT-NIELSEN. — Wirkung der Radiumstrahlen auf Chimosin. Hofmeister's Beiträge, vol. 5, 1904, p. 398.

SCHOLZ. — Ueber den Einfluss der Röntgenstrahlen auf die Haut in gesundem und krankem Zustand. Archiv. für dermatol. u. syphilis, vol. 59, 1902, p. 254.

— Ueber die physiologische Wirkung der Radiumstrahlen und ihre therapeutische Verwendung. Deutsch. med. Woch., 1904, p. 94.

— Ueber die Wirkung der Röntgen and Radiumstrahlen. Ibidem, p. 908.

SCHWARZ. — Ueber die Wirkung der Radiumstrahlen. Pflüger's archiv., vol. 100, 1904, p. 532.

STRASSMANN. — Klinische, bacteriologische, und mikroskopische Befunde beider Verwendung der Radiumbromids in der therapie der Hautkrankheiten. Archiv. f. dermatol u. syphilis., vol. 71, 1904, p. 419.

TUR. — Sur les malformations embryonnaires obtenues par l'action du radium sur les œufs de la poule. Soc. de biol., vol. 57, 1904, p. 236.

VENEZIANI. — Ueber die physiologische Einwirkung des Radiums auf die Opalina ranarum. Centralbl. f. physiol., vol. 18, 1904.

WERNER. — Experimentelle Untersuchung ueber die Wirkung der Radiumstrahlen auf tierische Gewebe und die Rolle des Lecithins bei derselben. Centralb. f. chirurg., 1905, n° 45.

— Zur Kenntnis und Verwertung der Rolle des Lecithins bei der biologischen Wirkung der Radium und Röntgenstrahlen. Deutsch. med. woch., 1905, p. 61.

WERNER UND HIRRSCHEL. — Erfahrungen über die therapeutis-

che Wirkung der Radiumstrahlen. Deutsch. med. woch., 1904, p. 1531.

WILLCOCK. — The action of the rays of radium upon some simple forms of life. Journal of Physiol. Vol. 30, 1904.

WOHLGEMUTH. — Zur Kenntniss von der physiologischen Wirkung des Radiums. Berlin Klin. Woch., 1904, page 704.

WOLFF. — Ueber Eiweiss Zerfall in einem Mammakarzinom unter dem Einfluss von Radium. Zeitschr. f. Krebsforschung, vol. 2, 1904, p. 285.

HARTIGAN. — The treatment of « port wine » nævus by radium bromide. British journ. of dermatol., décembre 1904.

MARQUES. — Le radium et les corps radioactifs ; propriétés physiques et biologiques ; applications thérapeutiques. Montpellier médical, 8 et 15 janvier 1905.

BECLÈRE. — Note sur l'emploi thérapeutique des sels de radium. Archives d'électricité médicale. Bordeaux, 25 mars 1905.

DESFOSSÉS. — Le radium en thérapeutique. Presse médicale, 25 février 1905.

Radium. Années 1904-1905.

DARIER. — Société d'ophtalmologie de Paris, 4 juillet 1905.

VALUDE. — Bulletin médical, 2 septembre 1905.

BOUYEYRON. — Revue de dermatologie et de neurologie pratique. Lyon, juin 1905.

BERGONIÉ. — Association française pour l'avancement des sciences. Etat actuel de la Radiothérapie. Cherbourg, 1905.

RAYMOND et ZIMMERN. — La Quinzaine thérapeutique, 25 juin 1905.

CROMER. — Scientific reports. The growth of cancer, 1905.

VALUDE. — Société d'Ophthalmologie de Paris, 10 juin 1905.

ASHKINASS et CASPARI. — Annalen der Physik, 1901, t. VI, page 570.

BEQUEREL. — Comptes rendus de l'Académie des Sciences, juin-juillet 1900.

BEQUEREL et CURIE. — Comptes rendus, 1901, t. 132, p. 1289.

— Rapport présenté au Congrès international de physique. Paris, 1900, 3, pages 47 et 49.

CURIE (P.) et CURIE (M^{me}). — Comptes rendus à l'Académie, t. 127, pages 1175, 1215, 1218; t. 125, p. 116, 593, 714, 760, 823; t. 130, p. 73, 76, 906, 1013; t. 131, p. 258, 382, 1130, 333.

DANLOS et BLOCH. — Annales de dermatologie et syphil., novembre 1901, page 986.

DANLOS. — Annales de dermatol., 1902, p. 156, 493, 620, 723.

ELSTER et GEITEL. — Annalen der Physik, t. 69, page 673, juillet 1900.

GIESEL. — Berichte der deutsch chemischen Gesellschaft, t. 23, (Heft 19), page 3569.

— Naturforschersammlung. Munchen, 1899.

HALLOPEAU et GADAUD. — Annales de dermatol., 1902, p. 120.

HIMSTEDT et HIMSTEDT et NAGEL. — Annalen der Physik., 1901, t. IV, pages 531 et 537.

ODIN. — Annales de dermatologie, 3 juillet 1902.

RUTHERFORD. — Phil. Mag., février 1900.

WALKOFF. — Photograph. Rundschau, octobre 1900.

BELLOT. — Traité de radiothérapie, 1905.

SCHOLTZ. — Ueber die Behandlung der Haut-Krankheiten mit Röntgenstrahlen und Konzentrierten Licht. Deutsche med. Woch., 1903, n^{os} 83 et 84.

RODET et BERTIN-SANS. — Gazette des hôpitaux, 7 mai 1898.

ALBERS SCHONBERG et FRIEBEN. — Munchener medicinische Wochenschrift. Presse médicale, 30 janvier 1905.

KIENBOCK. — Rapport sur l'état actuel de la radiothérapie. Congrès de l'Association française pour l'avancement des Sciences. Grenoble, 4 août 1904. Archives d'Electricité médicale, n^o 145, p. 483, 10 juillet 1904.

DESCHAMPS (S.). — Archives générales de médecine, page 39, 1904.

BECQUEREL (HENRI). — La radioactivité de la matière. Bull. de la Société astronomique de France, mai 1901.

BLANDAMOUR (ARMAND). — Traitement du lupus par le radium. Thèse. Faculté de médecine de Paris, 26 novembre 1902.

BECQUEREL et CURIE. — Congrès international de physique de 1900. Rapport. Paris.

Journal le Radium, année 1904-1905.

SCHOLTZ. — Traitement des affections internes avec les rayons de Röntgen. Archives d'Electricité médicale, mai 1904, p. 352. Deutsche med Wochenschrift, 13 et 20 août 1903, Anal. in Revue de thérapéut., 1^{er} octobre 1903.

WERNER. — Radium und radioaktive Stoffe Vrtschr. d. naturf. Gesellsch, in Zurich, 1904, XLIX, 115-127.

BASKERVILLE. — Radium and its physiological actions. Virginie med, semi-monthly, Richmond, 1904-1905, IX, 298.

- RUDIS-JICINSKY. — The dosage in the treatment with radium.
Iowa M. I. des moines, 1904, X, 344-346.
- RAYMOND et ZIMMEM. — Quelques faits relatifs à l'action thérapeutique du radium. Bulletin. Acad. de médecine de Paris, 1904-3-5, LII, 180-184.
- FOVEAU DE COURMELLES. — Un peu d'histoire de la thérapeutique du Radium. Actualité médicale. Paris, 1904, XVI, 84-87.
- ASCHKINASS und CASPARI. — 76. Versamm. deutscher. Naturf. u. Aerzte, 1903. Hambourg.
- GAUCHER. — Les nouveaux traitements du lupus tuberculeux. Scalpel. Liège, 1904-1905, LVII, 66-69.
- GAUCHER. — Les nouveau traitements du lupus tuberculeux. Arch. générales de méd., tome II, 1904, p. 1936.
- BRAUNSTEIN. — Ueber die Wirkung der Radiumemanation auf bosartige Tumoren. Therap. d. gegenw. Berlin, 1904, XLV, 412-416.
- TROCCO — L'azione fisiologica et terapeutica del radium. Bull. d. med. ven. sif. e da pelle. Roma, 1904, V, 104-121.
- SCHWARZ. — Zur physiologischen. Radiumwirkung, Bemerkungen zu D. S. Wohlgemuth's gleichnamigen. Aufsatz Berl. Klin. Wochensc., 1904, XLI, 867.
- ABBE. — The subtle power of radium. Med. Record, New-York, 1904, LXVI, 321-324.
- The Lancet, 1903-1904-1905.
- PISSAREFF. (A. de) — L'action des radiations nouvelles (rayons de Röntgen et de Becquerel) sur les êtres vivants. Thèse Paris, 1903.
- KIENBOCK. — Ueber der Einfluss der Röntgenstrahlen auf die Haut. Wiener Klinische Wochenschrift, 1900, n° 50.

- DANNE. — Le radium, sa préparation et ses propriétés. Paris, 1904.
- BOUYEYRON. — Premières notes sur le traitement du lupus par les radiations uraniques de Becquerel. Gaz. des Hôp. Paris, 7 juillet 1904, LXXXVII, 7-62.
- SOUPAULT. — Action du radium sur quelques affections articulaires. Bull. Soc. des Hôp. de Paris, 1904, 35, XXI, 1072-1078.
- PUSEY. — Radium and its therapeutic possibilities. Journ. amer med. assoc., Chicago, 1904, XLIII, 173-180.
- FOVEAU de COURMELLES. — Les nouveaux résultats thérapeutiques du radium et des corps radioactifs. Progrès médical. Paris, 1904, 35, XIX, 353-355.
- SICHEL. — Ulcus rodens guéri par le radium. Munchener medicinische Wochenschrift, 1904, 1^{er} semestre, p. 533.
- PETERSEN. — Recherches thérapeutiques sur le radium, 1^{er} semestre, Munchener medicinische Wochenschrift, 1904, p. 916.
- EXNER. — Traitement du cancer de l'oesophage, 2^e semestre. Munch. medic. Woch., 1904, p. 275.
- Métastases cancéreuses après emploi du radium (Exner, p. 400).
- BERGONIÉ. — Le radium au point de vue médical. Archives d'Elect. médicale, 25 février et 10 mars 1904.
- DARIER. — Action analgésiante et névrotonique du radium. Académie de médecine, 16 février 1904.
- Action analgésiante du radium en thérapeutique oculaire. Acad. Méd., octobre 1903.

- GREFF. — Ueber Radiumstrahlen und ihre Wirkung auf das gesunde unde blinde Auge. Deutsche med. Woch., n 13, 1904.
- ODIN. — Accidents causés par les rayons X en radiothérapie. Annales d'Electrobiologie, juin 1901.
- FOVEAU DE COURMELLES. — Congrès français des médecins aliénistes et neurologistes, août 1905.
- Radium en thérapeutique nerveuse.
- PHISALIX. — Académie des Sciences, février 1904.
- Influence des radiations du radium sur la toxicité du venin de vipère.
- TIZZONI et BONGIOVANNI. — Le traitement de la rage par les rayons du radium. Riforma medica, 1905, n° 29, 30 juillet, p. 818.
- BIRSCH-HIRSCHFELD (A.). — Die Wirkung der Röntgen und Radiumstrahlen anf das Auge. Archiv. f. ophtalm., t. LIX, f. 2, p. 228-310, 11 octobre 1904.

